

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1934-1935. — N° 17

LES TROUBLES
de la
FONCTION URÉOGÉNIQUE
au cours
de l'insuffisance hépatique expérimentale

THÈSE

Présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Novembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

EUGÈNE FRANQUE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

PRIX DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES MORALES ET POLITIQUES

DIPLOMÉ DE MICROBIOLOGIE ET D'HYGIÈNE

DIPLOMÉ D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET DE CLIMATOLOGIE

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE (médaille d'argent)

Né à Toulouse, le 5 Juin 1909.



IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

G. PATISSIER

—
1934

Les troubles de la fonction uréogénique
au cours de l'insuffisance hépatique expérimentale

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1934-1935. — N° 17

LES TROUBLES
de la
FONCTION URÉOGÉNIQUE
au cours
de l'insuffisance hépatique expérimentale

THÈSE

Présentée

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Et soutenue publiquement le 9 Novembre 1934

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

EUGÈNE FRANQUE

ÉLÈVE DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

PRIX DE L'ACADÉMIE DES SCIENCES MORALES ET POLITIQUES

DIPLOMÉ DE MICROBIOLOGIE ET D'HYGIÈNE

DIPLOMÉ D'HYDROLOGIE THÉRAPEUTIQUE ET DE CLIMATOLOGIE

LAURÉAT DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE TOULOUSE (médaille d'argent)

Né à Toulouse, le 5 Juin 1909.



IMPRIMERIE DE TRÉVOUX
G. PATISSIER

—
1934

PERSONNEL DE LA FACULTE

Doyen honoraire ... M. L. HUGOUNENQ
Doyen ... M. J. LEPINE
Assesseur ... M. A. MOREL

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. ROQUE, LANNOIS, HUGOUNENQ, ROCHET, BARRAL, ROLLET, PIC, CONDAMIN

PROFESSEURS

Cliniques médicales	MM. PAVIOT
Cliniques chirurgicales	SAVY
Clinique obstétricale et Accouchements	IXIER
Clinique ophtalmologique	BERARD
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	VORON
Clinique neurologique et psychiatrique	BONNET
Clinique des maladies des enfants	NICOLAS
Clinique des maladies des femmes	LEPINE (J.)
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	MOURIQUAND
Clinique des maladies des voies urinaires	VILLARD
Clinique chirurgicale, infantile et orthopédie	COLLET
Clinique et prophylaxie de la tuberculose	GAYET
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie	NOVE-JOSSERAND
Chimie biologique et médicale	COURMONT
Chimie organique et Toxicologie	CLUZET
Matière médicale et Botanique	FLORENCE
Parasitologie et Histoire naturelle médicale	MOREL
Anatomie	MANCEAU
Histologie	GUIART
Physiologie	LATARJET
Pathologie interne	POLICARD
Pathologie générale et thérapeutique	HERMANN
Anatomie pathologique	FROMENT
Chirurgie opératoire	CADE
Médecine expérimentale et comparée et bactériologie	FAVRE
Médecine légale	PATEL
Hygiène	ARLOING (F.)
Pharmacie et Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
Hydrologie thérapeutique et climatologie	ROCHAIX
	LEULIER
	PIERY

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargé d'un cours d'Anatomie médico-chirurgicale MM. THEVENOT (Léon)
Chargé d'un cours d'Embryologie NOEL

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Chirurgie expérimentale MM. TAVERNIER
Stomatologie PONT

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
MAZEL	WERTHEIMER	EPARVIER	CREYSSSEL
DUMAS	GATE	GUILLEMINET	DE ROUGEMONT
DUFOUT	DECHAUME	MORENAS	PAUPERT-RAVAULT
DEVIC	BERNHEIM	REBATTU	PIGEAUD
GABRIELLE	POLLOSSON	REVOL	PONTHUS
MARTIN (Joseph)	CHAMBON	ENSELME	
ROCHET (Ph.)	CIBERT	SEDALLIAN	

Examineurs de la Thèse :

M. P. SAVY, *Président* ;

MM. NOËL, J. F. MARTIN, ENSELME, *Assesseurs*.

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

A MA GRAND'MÈRE

A MES PARENTS

*Qui ont tant fait pour moi que
je ne saurais jamais assez le recon-
naître.*

A MA SOEUR ET A MON BEAU-FRÈRE

A MA FIANCÉE

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A TOUS MES CAMARADES

AU PRÉSIDENT DE NOTRE JURY DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR SAVY

PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ DE LYON
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Respectueux hommage.

AUX MEMBRES DE NOTRE JURY

MONSIEUR LE PROFESSEUR NOEL

PROFESSEUR D'HISTOLOGIE A LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON
DOCTEUR ÈS-SCIENCES NATURELLES

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ J. F. MARTIN

PROFESSEUR AGRÉGÉ D'ANATOMIE PATHOLOGIQUE A LA FACULTÉ

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ ENSELME

PROFESSEUR AGRÉGÉ DE CHIMIE BIOLOGIQUE
A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON
DOCTEUR ÈS-SCIENCES

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE MÉDECIN GÉNÉRAL MORVAN

DIRECTEUR DE L'ÉCOLE DE SANTÉ MILITAIRE
OFFICIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

Respectueux hommage.

A MONSIEUR LE MÉDECIN COMMANDANT MEERSSEMAN

PROFESSEUR AGRÉGÉ DU VAL DE GRACE
MÉDECIN DES HOPITAUX MILITAIRES
CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Faible témoignage de notre très
vive reconnaissance et de nos très
respectueux et très dévoués senti-
ments.*

A MES MAITRES
DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRE
ET DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE LYON

A MES MAITRES ET CHEFS
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE
ET DE L'HOPITAL MILITAIRE DESGENETTES

A MES MAITRES
DES HOPITAUX CIVILS ET MILITAIRE
ET DE LA FACULTÉ DE TOULOUSE

Hommage respectueux et reconnaissant.

A MES AMIS ET CAMARADES
DE L'ÉCOLE DU SERVICE DE SANTÉ MILITAIRE

Cordial hommage.

AVANT-PROPOS

Ce travail, première étape d'une série de recherches que M. le médecin Commandant MEERSSEMAN, professeur agrégé du Val de Grâce, s'est proposé d'entreprendre, a été réalisé au laboratoire de l'Ecole du Service de Santé militaire.

Ayant bien voulu nous associer à ses travaux, notre maître, l'âme de cette étude, ne cessa de nous prodiguer ses conseils et son enseignement remarquable au cours des deux années d'expérimentation qu'il nous permit de suivre ou réaliser en partie dans son laboratoire, nous y réservant le même excellent accueil qu'à ses collaborateurs. Nous sommes heureux de lui exprimer notre reconnaissance et nous voudrions qu'il connut toute notre très respectueuse et profonde admiration.

Notre reconnaissance ne saurait être moins grande pour M. le Professeur SAVY, professeur de clinique médicale à la Faculté de Lyon, qui nous a toujours séduit par la clarté et la concision de ses leçons. Il nous a fait le très grand honneur d'accepter d'être le président de

notre jury de thèse. Nous le prions de croire, lui aussi, à notre très respectueuse et profonde admiration et à nos sentiments très dévoués.

M. le professeur R. NOËL accepta de figurer parmi nos juges, nous accueillit toujours avec tant de bienveillance, nous aida de ses conseils, de ses indications, de ses travaux personnels. Nous ne savons comment lui exprimer notre gratitude. Pour toutes ces marques d'intérêt, dont nous essaierons de nous rendre digne, qu'il veuille bien accepter toute notre très respectueuse considération et notre admiration sincère.

M. le professeur agrégé J.-F. MARTIN nous fit aussi l'honneur de figurer parmi nos juges, et de nous donner ses conseils ; nous souvenant de ses leçons et de sa bienveillance au cours de nos études médicales, nous ne trouvons de toutes parts que des marques d'intérêt pour lesquelles nous l'assurons de notre gratitude très sincère et très respectueuse.

M. le professeur agrégé ENSELME qui nous accueillit avec bienveillance à son laboratoire de Chimie, au cours de nos études, et nous fit l'honneur d'accepter de juger notre travail, nous aidant de ses travaux personnels et de ses indications, ne saurait trop croire à nos sentiments de très respectueuse gratitude et à la sincérité de notre très respectueuse estime.

Nous ne saurions oublier non plus tous ceux qui nous ont aidé, instruit, formé au cours de nos études. Nous les citerions tous, civils et militaires, nous les confondons dans une même pensée d'affectueuse et respectueuse considération. Nous les assurons de la sincérité de nos sentiments très dévoués qui ne payeront jamais assez tout ce que nous avons reçu d'eux, mais ne se démentiront jamais. Nous sommes très fier d'avoir été leur élève et nous efforcerons toujours de le justifier.

INTRODUCTION

L'étude des troubles du métabolisme azoté dans des conditions expérimentales appropriées aux conditions imposées par ce métabolisme, nous a paru justifier ce travail, malgré la somme imposante de travaux de ce genre après lesquels il s'inscrit.

M. le P^r N. Fiessinger a écrit naguère, à propos de l'insuffisance hépatique : « La confusion la plus absolue règne dans les méthodes autant que dans les esprits ». Et en réalité, la multiplicité des fonctions de la cellule hépatique permet de penser, avant tout autre considération, que le problème est ici très complexe.

Dans ces conditions, il ne pouvait évidemment être question pour nous d'envisager que des côtés bien définis du problème. Le plus accessible à l'expérimentation et celui qui paraît s'y prêter avec le plus de rigueur avec des méthodes appropriées, nous a paru être le déficit uréogénique dans ses rapports avec l'insuffisance hépatique réalisée par des gammes hépato-toxiques permettant de voir la question sous ses angles limites : fonctionnels d'une part, lésionnels de l'autre, et sous ses angles intermédiaires : surmenage, extériorisé par défi-

cits fonctionnels sans lésions véritables. L'étude de cette extériorisation fonctionnelle ayant été considérée surtout dans les rapports urinaires. Rapport de Maillard, en particulier, en raison des nombreuses critiques dont il a été l'objet.

Nous avons donc effectué ce travail conçu par notre maître, M. le Médecin Commandant Meersseman, qui en est l'instigateur.

Il comprend une première partie comportant un sommaire aperçu historique et physiologique et un exposé rapide des données expérimentales et de la position du problème.

Dans une deuxième partie sont exposés : le but de nos études, les choix des méthodes et leur justification, nos protocoles d'expériences, et enfin un essai de discussion de nos résultats aboutissant à des conclusions assez affirmatives dans un ordre d'idées expérimental.

Première Partie

Généralités

CHAPITRE PREMIER

Historique

Au point de vue cytologique, de nombreux auteurs ont étudié les lésions du foie dues à une intoxication expérimentale ; nous ne prétendons pas en dresser la liste.

Dès 1852, Dalstrom, cité par Ruge, s'occupe de l'influence de l'alcool sur l'organisme. Duchek, Lallemand, Perrier et Duroy, Kremiansky, Magnan et Ruge, cités dans la thèse de Laffitte.

Mais ces auteurs n'examinaient qu'accessoirement le foie ; leurs expériences n'avaient pas pour but direct de provoquer des lésions de cirrhose. Pupier intoxique un poulet par l'alcool absolu et réussit à créer une hépatite interstitielle avec atrophie cellulaire, avec l'absinthe, il rencontre une néoformation conjonctive, de la dégénérescence graisseuse avec le vin. En 1876, à la suite de la thèse de Hanot, Charcot et Gombault provoquent, en

liant le cholédoque du cobaye de la véritable sclérose hépatique et admettent une sclérose d'origine veineuse et une d'origine biliaire.

En 1877, Chambard essaye de reproduire les résultats de Charcot et Gombault et cite à cette occasion les travaux de Leyden, en 1866, qui n'avait observé que de la dégénérescence graisseuse en liant le cholédoque du chien, puis ceux de Meyer H., en 1876, Leggs W., qui virent les cellules devenir granulo-graisseuses et augmenter le tissu conjonctif par les mêmes moyens. Chambard fit la ligature sur des cobayes, il obtint une prolifération du tissu conjonctif, des espaces portes et des « taches claires » dans les lobules dont il ne préjuge pas le processus.

En 1880, Nicauli et Richaud étudient sur le lapin.

En 1884, Dujardin-Baumetz et Audigé font des recherches expérimentales sur le porc par alcoolisme chronique pendant 3 ans, le foie congestionné, à la suite d'ingestion de 1 gr. par kilo et par jour ne montre pas d'hépatite interstitielle ni de sclérose. La même année, sur des cobayes alcoolisés, Sabourin n'obtient, en 4 à 6 semaines, que de la stéatose sus-hépatique.

En 1887, Strauss et Block pensent avoir réalisé sur des lapins, auxquels ils font ingérer par une sonde gastrique un mélange d'alcool amylique et éthylique, la production d'une cirrhose hépatique.

L'examen microscopique du foie des animaux morts à 3, 7 et 12 mois, ne montre que des lobules circonscrits par une couronne d'éléments embryonnaires s'accumulant dans les espaces portes et semblant être des manchons leucocytaires aussi abondants autour des rameaux

portes qu'autour des rameaux biliaires. En aucun point, il n'y a d'organisation fibreuse et les lésions ne dépassent pas « le stade embryonnaire de la cirrhose ».

En 1889, paraissent les travaux d'Ackermann et Ponfick.

En 1890, Afanassiew, cité par Mertens, fait des injections d'alcool à 48° dans la veine porte de lapins. Sur des expériences de 4 à 9 mois, il conclut qu'on provoque des foyers nécrotiques qui irritent le tissu hépatique voisin qui réagit : les cellules du stroma se multiplient et le foyer finit par être remplacé par du tissu conjonctif.

Mertens cite les travaux de Von Kahliden parus en 1890, qui ne réussit que des infiltrations graisseuses sur le foie de chiens, lapins, canards, poules, pigeons intoxiqués au moyen d'une sonde œsophagienne par l'alcool méthylique ou amylique ou éthylique ou un mélange des 2 ou 3 alcools.

En 1892, dans un long mémoire, De Rechter conclut chez le lapin et chez le chien qu'il a réalisé « de la cirrhose périvasculaire et nullement épithéliale », l'atrophie cellulaire serait due à de la compression par une hyperplasie conjonctive.

En 1892 encore, De Grandmaison intoxique des cobayes par l'alcool absolu dédoublé et intrapéritonéal ou par des vapeurs d'éther inhalées. Il conclut qu'atrophie et dégénérescence des cellules hépatiques jouent un rôle capital dans la pathogénie des scléroses du foie.

1892, thèse Laffite : « Intoxication expérimentale et cirrhose de Laënnec ». 8 à 15 mois : lapins à l'alcool éthylique pur ou au blanc de céruse ; il conclut à une atrophie pure et simple.

1893. Pilliet, après Lapeyre, injectent directement des toxiques dans le foie : acide formique et teinture d'iode ne donnent aucun résultat, mais nitrate d'argent et acide phénique provoquent une nécrobiose et des altérations vésiculaires, comme celles qu'on retrouve dans les maladies infectieuses du foie.

1894. L'année suivante, Nasse lie la branche droite, la plus grosse du canal hépatique du lapin.

1895. Boix cherche l'action toxique des acides contenus dans le tube digestif en excès chez les dyspeptiques, cite les travaux de Bouchard injectant du naphthol dans la veine porte et produisant des dégénérescences graisseuses ; ceux de Charrier qui injectait de l'urate de soude et de l'acide lactique dans les vaisseaux ; ceux de Koch, cobayes inoculés à la tuberculine ; plus récemment, ceux d'Auclair (éthéro-chloroformo-bacilline). — Boix fait ingérer à ses lapins de l'acide butyrique, lactique, valérianique, acétique ou l'un de ces acides mélangé à l'alcool à 95°. Avec l'acide butyrique, il obtint en 3 mois, dans son expérience I, « un type parfait de cirrhose atrophique de Laënnec ».

La prolifération conjonctive occupe autant de place que le tissu hépatique propre et a pour point de départ les espaces portes. Cellules grenues, à contours déchiquetés, à noyaux en pignose.

L'expérience VII, acide lactique et alcool, durant 1 an, n'a produit que de la dégénérescence graisseuse. Il conclut, en outre, qu'expérimentalement, on peut créer des cirrhoses par certains acides du tube digestif, mais que l'alcool s'adresse surtout à la cellule hépatique pour laquelle il est surtout stéatogène.

1895. Mertens injecte du chloroforme par voie sous-cutanée à des lapins. Après 7 mois, il obtient un aspect chagriné du foie. Après examens histologiques, il conclut « nous croyons que la destruction des cellules hépatiques (dégénérescences graisseuses, troubles vacuolaires, destruction des noyaux, atrophie), la prolifération des canalicules biliaires et le développement du tissu conjonctif sont trois phénomènes consécutifs ».

1897. Claude étudie les lésions du foie par les toxines microbiennes. Souris à la toxine tétanique : les doses fortes font de l'hépatite interstitielle, les doses faibles et progressives font peu de lésions et sont « vaccinales ». Ce sont des cirrhoses, ajoute-t-il, qui ont une « localisation élective sur les cellules, les vaisseaux, le tissu interstitiel ».

Pour les 3 souris à la toxine tétanique, dont 2 ont été tuées extemporanément et la 3^e est morte le douzième jour, il admet une atteinte directe de la cellule par le poison ».

Ramond a étudié avec du pain arrosé d'alcool sur des rats blancs. Puis, dans une autre série, avec des toxines de *bactérium coli*, vieilles de 15 jours. Au bout de 7 mois, il n'obtient aucune lésion avec de faibles doses, des doses plus fortes décèlent une dégénérescence graisseuse de l'épithélium.

L'ingestion de cultures de *bactérium coli* ne permet qu'une très courte survie et l'on n'observe pas de lésions. Alternant alcool et toxines, il en arrive à conclure que par ingestion de toxiques, on ne peut produire que la première phase de la cirrhose : la phase de dégénérescence cellulaire : citant les travaux de Krawkow.

Markwald, en 1901, injecte de l'antipyrine à 24 grenouilles et déclare que la cirrhose débute dans la cellule hépatique et que tout agent capable de produire des lésions parenchymateuses du foie est susceptible de donner à la longue une sclérose. Il admet aussi que l'infiltration par les petites cellules rondes est bien le début d'une vraie cirrhose.

1902. Chauffard et Castaigne réalisent des lésions expérimentales du foie, d'origine splénique. 1903, Wehl publie les résultats de cirrhoses obtenues par intoxications chroniques au moyen d'albumoses.

1900 et 1904. Travaux de Kretz tendant à prouver que le foie cirrhotique passe par 3 stades consécutifs : dégénérescence parenchymateuse, régénération cellulaire et prolifération conjonctive ; il cherche à prouver la régénération du tissu hépatique, en faisant des injections de substances colorées apparaissant dans les néotissus artériels riches en éléments élastiques et pas dans les vieux éléments veineux.

Joannevicks, 1903 et 1904, injecte des matières contenant des B. K. ; il expérimente aussi des sels d'ammonium. Il observe à la périphérie de l'espace porte une dégénérescence cellulaire et des proliférations conjonctives.

1908, *thèse de Fiessinger*. Résumant une série d'articles parus en 1908, il expose les résultats de ses expériences. Il rapporte d'abord les lésions cellulaires qu'il a pu observer sur des cobayes intoxiqués par des injections intrapéritonéales ou intraportales de toxiques divers et sacrifiés 1 heure après l'injection. Il signale de la condensation granuleuse acidophile, puis de la dégé-

nérescence granuleuse avec altérations du noyau (pycnose, atrophie et karyorexis) et enfin de la dégénérescence atrophique amorphe avec vacuolisation. A la suite d'essais de cirrhose toxique du foie (injection sous-cutanée de chloroforme, toluilène diamine, alcool chez le lapin), il conclut que les altérations cellulaires apparaissent toujours comme prélude de toute cirrhose, mais qu'il y a ensuite association des processus interstitiels et parenchymateux.

Dans son étude, il cite les expériences d'inhalation de chloroforme chez le chien, par Herber et Williams.

En 1909, Rathery, après les travaux d'Altmann sur les granulations cellulaires, montre que l'état granuleux dans la cellule hépatique est en réalité normal. Les granulations sont décelées par la méthode^s de Galeotti.

Policard, en 1909, décèle, par la méthode de Regaud, des granulations analogues dans les cellules hépatiques de la grenouille. Ces idées nouvelles sur l'histologie du foie incitèrent de nombreux auteurs à reprendre l'étude des altérations du tissu hépatique dans les intoxications aiguës.

Policard, après des injections massives d'acide arsénieux dans le sang put voir, dans la plupart des éléments parenchymateux du foie, une transformation granuleuse « des filaments bacillaires sidérophiles » ou une diffusion de la sidérophilie dans tout le cytoplasme. En 1912, il démontre la circulation des mitochondries au cours des intoxications dans le foie du lapin.

Après 300 expériences sur le lapin, avec des toxiques très divers, Rathery, Mayer et Schaeffer montrent qu'à la suite d'une intoxication aiguë, la cellule hépatique

peut présenter 2 types d'altérations. L'un est caractérisé par l'homogénéisation protoplasmique : les granulations augmentent de volume, se réunissent en amas et se fusionnent. L'autre est la cytolyse protoplasmique : les granulations deviennent inégales se raréfient et donnent un état clair, optiquement vide.

Ces auteurs démontrent aussi que la cellule hépatique s'altère rapidement après la mort : condensation du protoplasma, due à la fusion des granulations, puis aspect clair des cellules avec disparition des granulations.

Travaux de Grynfelt et Laffont, en 1921, « margination du chondriome ».

En 1913 et 1914, Lissauer voit, à la suite de diverses intoxications expérimentales chez le lapin, d'abord des dégénérescences cellulaires, mais surtout des proliférations de tissu conjonctif embrassant chaque cellule en particulier. Il en conclut que lésions du parenchyme hépatique et prolifération du tissu conjonctif sont coordonnées et non subordonnées.

En 1919, Ozu publie un article sur la cirrhose expérimentale par le lait condensé (choc peptonique).

En 1920, mémoire important de Jaffé R., synthétisant les résultats de nombreuses années d'études expérimentales par : le chloroforme, le sulfate d'hydrazine, le chlorhydrate de phénylhydrazine sur les lapins avec biopsies aseptiques du foie sur le même animal et pendant de longs mois.

Fortes doses : nécroses cellulaires surtout dans les parties centrales des lobules. Comme test de ces nécroses : apparition de graisses et éclaircissement protoplasmique. Faibles doses et longtemps prolongées :

véritables cirrhoses annulaires périportales. Le début de ces scléroses est décelable, comme dans les intoxications aiguës, par une nécrose cellulaire, occupant presque toujours la zone intermédiaire du lobule. Cette dégénérescence parenchymateuse provoque une régénérescence du tissu hépatique que Jaffé croit prouver en se basant sur l'irrégularité de certaines travées cellulaires, la présence de cellules binucléées et de monstruosités cellulaires. Consécutivement à cette régénérescence, on voit les néoformations du tissu conjonctif qui commence par une infiltration de petites cellules rondes autour de la veine porte, puis par l'apparition de fibrilles conjonctives, quand le tissu néoformé devient plus ferme et moins nucléé.

Il admet donc avec Kretz les 3 stades anatomiques de la cirrhose et conclut qu'il y a lésion parenchymateuse primitive et réaction inflammatoire secondaire par prolifération conjonctive.

L'auteur, posant la question de savoir si la réaction inflammatoire est produite par les produits nocifs de l'autolyse cellulaire, ou s'il s'agit, d'un processus essentiel, écrit : « Il ne sera possible de le savoir que par des méthodes histologiques plus fines, permettant de donner la preuve morphologique de lésions intimes du protoplasme cellulaire et de son autolyse ».

1921. « Margination du chondriome », par E. Grynfeldt et R. Lafont. — Travaux d'Hiyeda, Dragoin et Fauré-Frémiet.

1923. L'étude cytologique de Fiessinger et Wolf (*Presse médicale*, 1923) concerne une cirrhose diffuse chez le lapin et la souris par le tétrachloréthane, et con-

clut : « il y a précession de la lésion parenchymateuse, puis processus lymphoconjonctif de remplacement ». La lésion parenchymateuse, constante au début, est caractérisée par « la condensation du cytoplasma qui perd son chondriome, devient granuleux puis homogène ». — L'étude cytologique de la cellule hépatique, en fonction de certaines conditions expérimentales a été faite par R. Noël. Nous en préciserons certains points importants entrant dans le cadre de notre modeste travail, d'après la thèse du D^r Rosier (Lyon 1924).

Il faut encore citer les études de : *J.-F. Martin* : Sur l'histogénèse des stades initiaux de la cirrhose hépatique, 1927. — *Pierre Croizat*^e : Chocs anaphylactiques. — *Van der Schueren*, 1932. — *Villaret, Bertrand, Justin*, — *Besançon et Even*, 1932 : Etude du cobalt cirrhogène et de l'hémolyse. — *Huguenin, Auguste Nemours et G. Albot*, 1931 : Expériences au bioxyde de thorium. — *Andrianof*, 1930 : Au cuivre. — *Mann et Williamson, Panisset* (chez P^r Fiessinger) : Intoxications phosphorées chloroformiques et diverses sur le chien. — *Hurst E.-W. et P.-E.*, en 1928 : intoxications au manganèse, chloroforme, phénylhydrazine, bile, granidine. — *Lamson et Wing P.-D.*, 1926 : intoxications au tétrachlorure de carbone.

Citons dans cet ordre d'idées toujours, la note de *G. van der Schueren* présentée par *M. J. Maisin*, en C. R. des séances de la Société de biologie (société belge). Puis les expériences de *Findlay*, au chlorure de manganèse sont rapportées dans : (*Findlay et Marshall, Brit. Journ. expérim. pathol.*, 1924, t. 5, p. 92). Avec l'alcool il conclut : l'alcool ne semble jouer aucun rôle comme

agent cirrhogène. Son rôle semble se limiter à diminuer la résistance et à faciliter l'infestation du foie de l'animal par les B. K. qu'il a injectés dans le péritoine de cobayes qui présentent des lésions tuberculeuses discrètes et des proliférations réticulo-endothéliales. Nous reviendrons plus loin sur ces points.

Signalons, pour terminer l'énumération des principaux travaux sur cette question, les travaux de M. Guy Albot, sur lesquels nous aurons d'ailleurs à revenir souvent au cours de notre travail. Cet auteur a réalisé des hépatites toxiques expérimentales de diverses façons pour le détail desquels nous renvoyons à son travail : « Hépatites et Cirrhoses » (Masson, 1931) :

- 1°) Blocage du système réticulo-endothélial par l'encre de Chine en injections intraveineuses.
 - 2°) Injections de silice colloïdale.
 - 3°) Ingestion d'hydrocarbonate de plomb.
 - 4°) Injections sous-cutanées d'acétate de cuivre.
 - 5°) Ingestions d'acétate de cuivre.
 - 6°) Injections sous-cutanées de chlorure de manganèse.
 - 7°) Inhalations de tétrachloréthane.
- Cholostases expérimentales.

Nous reviendrons, ailleurs, sur ses conclusions.

Citons encore, Emile Feuillié : « Scléroses aiguës et scléroses lentes » et « Scléroses leucopathiques », où il rapporte ses publications antérieures et ses résultats par chocs peptoniques.

Enfin, pour terminer, les travaux sur des sujets voisins sont en 1932 : Thèse Laboucarie, Toulouse, Labo-

ratoire Professeur Riser. — A citer : à l'Institut d'Histologie de Bucarest, D^r Besmea, et F. et S. Bratianu-Solomon E., 8 mars 1933 : « Le chondriome de la cellule hépatique est-il modifié par l'augmentation de la biligénèse provoquée par le déshydrocholate de soude ? » — « Etudes de l'action sur la cellule hépatique du cholérétique de Neubauer et Adlenberg » (déshydrocholate Na à 2 %), concluant à la nocivité des doses fortes surtout pour la cellule hépatique et à l'inocuité des doses faibles.



Au point de vue de l'exploration de la fonction protéique par les urines.

Après la découverte déjà fort ancienne de l'urée (1710), le plus ancien des rapports azotés urinaires est le rapport azoturique. C'est en 1884, que M. le professeur *Albert Robin* introduisit en séméiologie le rapport de l'azote uréique à l'azote total.

A cette époque, on considérait l'urée comme un produit d'oxydation des protéiques, et par l'étude de ce rapport, on pensait apprécier le plus ou moins de perfection de cette oxydation. Ainsi est-ce sous le nom de « coefficient d'oxydation azotée » que cette recherche nouvelle fut introduite en séméiologie. Par la suite, on crut avoir démontré que l'urée provient en grande partie de réactions d'hydrolyse et de synthèse. M. A. Robin adopta alors le terme de « coefficient d'utilisation azotée » et de « rapport azoturique » actuellement, qui a l'avantage de ne rien préjuger du mode de formation de l'urée. Les travaux de Ch. Bouchard ont mis en lu-

mière que moins l'azote urinaire emmène de C avec lui, plus le travail de désassimilation serait parfait. Le but de la dégradation des protéiques étant de les ramener à un état où le rapport du C à l'N soit comme dans l'urée, très bas.

Nous citerons les études qui ont été faites de ce rapport qui traduirait donc la perfection ou l'imperfection de la dégradation des protéiques.

Sur 10 soldats étudiés par Maillard, au régime mixte habituel, ce rapport a varié entre 70 et 87,3 %. Valeurs limites de Donzé et Lambling, 78,9 et 83,5 %. Les auteurs allemands s'en tiennent en général aux limites de G. von Noorden, 84 à 87 %. Bouchez, 91,4 à 91,9 pour le régime lacté.

En 1909, Maillard proposa son coefficient d'imperfection uréogénique.

Entre 1909 et 1910, Lanzenberg en fit un rapport d'acidose. Etudes d'Yvon et Michel. *Récemment*, Derrien et Clogne y ont apporté des modifications techniques.

En 1921 survint une découverte capitale : celle de l'origine rénale de l'ammoniaque urinaire, par Nash et Benedict, dont nous citerons les travaux dans nos discussions.

En 1922, Ambard et Schmidt appuient cette conception et montrent que la mise en liberté de l'ammoniaque au niveau des reins se fait surtout aux dépens de l'urée. Ils abordent cette étude à la lueur des constantes am-

monio et uréo-sécrétoires.
$$\left(K = \frac{U_s}{\sqrt{\frac{D \sqrt{C} \text{ avec ou sans } 70/P}{5}}} \right)$$

Recherches confirmées depuis par : E.-J. Bigwood.

Bisgaard, Nørvig, etc... Bigwood, en particulier, confirme entièrement l'opinion de Nash et Bénédict. Puis les études d'Hasselbach, Schrøder, etc..., l'un utilisant les techniques de Kjeldahl, l'autre celles de Krogh.

Citons encore le dosage de l'ammoniaque au formol de Ronchèse, Sørensen, venant après les techniques de Folin employées par Bigwood et l'école danoise.

Au point de vue interprétation et discussions des résultats de ces techniques, citons au cours de ces dernières années de nombreuses publications, dont les plus importantes sont : celles de Brodin, de M. Labbé et Magnin, de *M. Labbé et Bith*, et surtout les travaux de Mauriac, *N. Fiessinger*, Ch.-O. Guillaumin, H. Walter, Nepveux, Chiray, Thiébaud, 1932, Carrié, Laffite, G. Albot, 1931, Cattani et de très nombreux biologistes et cliniciens. (Mann et Williamson, Panisset : Intoxications du foie).

Signalons encore les travaux de nombreux physiologistes : Abelous, Achard, Soula, Gley. Delaunay, dans son étude comparative « L'ammoniaque », où il étudie tous les aspects de la question ammoniogénèse, ammoniémie, ammoniurie, etc..., ammoniaque aliment, ammoniaque déchet, toxicité. — Travaux du P^r Rémond et ses élèves (Toulouse) : Chromoprotéides : cholestérine.

*
**

Enfin, pour ce qui nous intéresse dans nos expériences, au point de vue de la physiologie normale et de la pathologie du cobaye, signalons : Abelous et Soula, 1926 ; Arthus, Ciaccio, 1912 ; Heymans.

Ici même : MM. Mouriquand, Leulier, professeurs à la Faculté (1922, 26, 27, 28, 29). MM. Siméon et Finck. Durand, dont la thèse, 1929, nous a fourni de nombreuses précisions. Mme Randoin et Mlle Michaux, 1925. Ch. Richet, dans son dictionnaire de physiologie.

(Les références correspondantes seront données dans l'index bibliographique).

Nous avons énuméré la plupart des auteurs qui, aux divers points de vue de notre étude, ont situé le problème et y ont apporté des solutions et des résultats, auxquels les nôtres s'ajoutent en une modeste contribution. — Au cours de notre étude, nous rapportons, en outre, ceux qui ont travaillé aux points de vue spéciaux que cette étude nous a donné *l'occasion* d'envisager.

CHAPITRE II

Rappel physiologique

A. — EXPOSÉ SOMMAIRE

DES FONCTIONS DU FOIE

Le foie est un organe émané du tube digestif et placé en dérivation sur le torrent circulatoire : « primitivement glande simple, à sécrétion externe, il se transforme peu à peu, au fur et à mesure qu'on s'élève dans l'échelle des êtres, ses éléments s'orientent autour des vaisseaux dont les éléments s'intensifient. Il aboutit enfin à la glande à deux pôles : glande à sécrétion externe et glande à sécrétion interne que réalise le *lobule hépatique* » (1).

(1) Noël FIESSINGER et Henry WALTER. « L'exploration fonctionnelle du foie », p. 7.

Il faut donc distinguer :

- le foie à sécrétion externe ou foie biliaire : pigments, sels, cholestérine ;
- le foie à sécrétion interne ou foie sanguin.

FONCTIONS INTERNES :

a) Rôle alimentaire du foie.

1. Rôle dans le métabolisme des glycérides (glycorégulation).
2. Rôle dans le métabolisme des protéides.
3. Rôle dans le métabolisme des lipides (graisses, lipoides).

b) Rôle antitoxique du foie.

Fonctions : protéopexique ; de conjugaison ; chromagogue (N. Fiessinger).

Le foie intervient encore dans d'autres fonctions que nous n'envisagerons pas ici, parce que le rôle qu'il y joue est réduit en regard des autres organes qui interviennent dans ces fonctions : c'est ainsi que les fonctions thermo-régulatrice, vasculo-sanguines (hémoclasies digestives, Widal), sont sous la dépendance d'une multitude de facteurs et que leur exploration ne peut que nous renseigner faiblement sur le fonctionnement de la glande hépatique. D'autres fonctions sont encore pleines d'obscurités et n'auront pas place ici. Soulignons cependant le rôle du foie dans le maintien de l'équilibre hydrique de l'organisme, rôle évidemment non exclusif.

mais important, et qui entrera en ligne de compte dans les explorations fonctionnelles du foie.

Synergies fonctionnelles.

« Faut-il admettre que chaque fonction est autonome, subissant dans les conditions physiologiques et pathologiques des variations individuelles qui ne troublent pas ou ne troublent que fort peu les autres manifestations de l'activité cellulaire ? Faut-il, au contraire, supposer qu'un lien étroit unit les diverses modalités fonctionnelles du foie, que toutes sont solidaires les unes des autres, qu'elles se prêtent un mutuel concours, qu'elles subissent simultanément l'influence des diverses causes perturbatrices ? » (G.-H. Roger).

Il semble bien qu'il faille admettre, dans une certaine mesure, l'influence de synergies fonctionnelles.

En résumé, toutes les fonctions du foie concourent à maintenir « la fixité du milieu intérieur » sur lequel il est placé en dérivation, à la fois condensateur, grille et transformateur : « Lorsque les substances ont passé par le foie, elles ont acquis la propriété de rester dans l'organisme et d'entrer comme élément constituant dans le sang » (Claude Bernard). Mais il est une notion d'importance majeure : c'est qu'« une glande comme le foie possède de multiples fonctions, mais ne les possède que partiellement, car une fonction donnée est assurée par plusieurs organes. Il ne faut pas parler des fonctions propres au foie, mais seulement du rôle de cette glande dans certaines fonctions physiologiques » (Chiray, Thiébaud).

B. — EXPOSÉ SOMMAIRE DE LA FONCTION AZOTÉE

Le métabolisme des protides ou corps azotés comprend :

Le métabolisme : 1° des protéïdes ; 2° des protéïnes.

Métabolisme des protéïdes. — Ces substances comprennent : chromoprotéïdes ; nucléoprotéïdes.

Les chromoprotéïdes entrent dans la genèse des pigments biliaires. Les nucléoprotéïdes ont une origine endo et exogène, et leur dégradation aboutit à la formation d'acide phosphorique, sucre, base pyrinique et corps puriques. Différents stades de ces métabolismes complexes restent encore ignorés. Nous ne citerons, sans les étudier, que l'uricopoïèse et la formation d'acide oxalique.

Métabolisme des protéïnes. — Les protéïnes apportées par l'alimentation sont finalement transformées dans le tube digestif et arrivent au foie : 1° sous la forme d'acides aminés — quand les clivages et dégradations ont amené une transformation moléculaire complète :

2° sous la forme de polypeptides — quand les clivages et simplifications dans la structure moléculaire sont incomplets.

Le foie, filtre et grille, arrête et sélectionne au passage (fonction pexique) ces polypeptides, intermédiaires

toxiques pour l'organisme entre les molécules d'origine digestive ou exogène et les molécules du « milieu intérieur » ayant une haute spécificité. Il achève la dégradation de ces polypeptides en acides aminés. Ceux-ci, d'origine exogène, comme ceux d'origine endogène, provenant de la dégradation tissulaire sont détruits dans le foie (amino-acidolyse) ; l'azote libéré est employé par le foie à la synthèse de l'urée, terme final peu toxique de la dégradation des protéines, rejeté dans la circulation pour être éliminé par le rein (Chiray et Thiébaud).

Le foie se comporte donc comme une soupape de sûreté en dérivation sur le torrent circulatoire, assurant la « fixité » du milieu intérieur.

Ainsi le métabolisme des protéines comporte deux étapes distinctes qui le résument :

- a) L'amino-acidolyse ou désamination.
- b) L'uréogénèse.

a) *Désamination*. — Les acides aminés perdent leur NH_2 .

Amino-acides = NH_2 + acides cétoniques.

Les acides cétoniques sont dégradés dans le foie et aboutissent enfin à $\text{CO}_2 + \text{H}_2\text{O}$.

Pour les uns, l'ammoniaque se combinerait avec CO_2 et donnerait ainsi l'urée. pour d'autres cette ammoniaque n'aboutirait pas à l'urée.

b) *L'Uréogénèse*. — a) Par désamination des acides aminés : en passant par l'intermédiaire de l'ammonia-

que (dans ce cas-là, le sang et l'urine renfermeraient un certain taux d'ammoniaque, terme de passage vers l'urée, taux qui serait lié à l'imperfection de la fonction uréogénique qui nous intéresse ici).

C'est sur ces notions que sont basés les coefficients azotés urinaires, en particulier le coefficient de Maillard qui nous intéresse.

β) Par oxydation directe des protéines. Ce mécanisme implique l'absence de relation entre le taux de l'ammoniaque et l'uréogénèse.

Quelle est donc l'origine de l'ammoniaque ?

Classiquement, on admettait que l'ammoniaque était d'origine hépatique, échappée à l'uréogénèse. En 1921, Nash et Bénédicte montrent que l'ammoniaque est d'origine rénale et apportent à cette thèse trois séries d'arguments :

1° L'ammoniaque n'existe qu'à l'état de traces dans le sang (Folin et ses élèves) ;

2° La néphrectomie double et la ligature des uretères n'entraînent pas une rétention notable de l'ammoniaque dans le sang ;

3° Le sang de la veine rénale est plus riche en NH_3 que celui de l'artère rénale.

En 1922, Ambard et Schmidt montrent que la mise en liberté de l'ammoniaque au niveau des reins se fait aux dépens de l'urée et a pour effet d'économiser la réserve alcaline du sang : ainsi l'élimination de l'ammoniaque serait une conséquence de l'acidose. Le problème est encore discuté. L'extrême difficulté des techni-

ques empêche d'apprécier exactement le taux d'ammoniaque du sang.

M. Marcel Labbé admet que l'origine de l'ammoniaque peut être double, liée dans certains cas à une insuffisance de l'uréogénèse, dans d'autres cas à l'acidose.

On sait, en outre, que l'excrétion de l'ammoniaque varie suivant le régime alimentaire ; elle est très faible chez les herbivores (cobaye) qui ont des urines alcalines, très forte chez les carnivores dont les urines sont acides. Le travail musculaire intervient aussi dans ces variations.

C. — EXPLORATION DE LA FONCTION AZOTÉE

I. — EXPLORATION DE LA FONCTION PROTÉIQUE DANS LE SANG

Rapport azotémique :

$$\frac{\text{N urée}}{\text{N total non protéique du sérum}} \quad (1)$$

rapport influencé surtout par lésions rénales (Schondorff, Strauss, Widal et Ronchèse, Brodin et Oddo).

(1) cf. M. LABBÉ et NEPVEUX. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, 27 mars 1931.

Azote résiduel de Chauffard et Brodin

$$\text{Az r.} = \text{Az total} - \text{Az uréique}$$

Est au foie ce que l'azote uréique est aux reins.

Amino-acidémie (M. Labbé et Bith).

Indice de désamination ou indice de clivage de Fiessinger, Olivier et Herbain: méthode à l'abri des erreurs qu'entraînent dans les urines les sécrétions rénales.

$$\frac{\text{N trichloracétique}}{\text{N trichloracétique} - \text{N phosphotungstique}} \quad (2)$$

« ce que l'on mesure par cet indice, c'est la proportion de polypeptides circulant dans le plasma, c'est-à-dire que l'on apprécie le défaut du métabolisme des protéiques par la mesure d'une partie de l'azote non métabolisé. Ceci a la même signification que l'amino-acidémie. Méthode délicate et de haute spécialisation. Christol et Puech, par la même technique de Fiessinger, établissent le rapport :

$$\frac{\text{N polypeptides} + \text{N acides aminés}}{\text{N polypeptides} + \text{N acides aminés} + \text{N uréique}} \quad (2)$$

(2) cf. N. FIESSINGER, OLIVIER et HERBAIN. *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, 19 nov. 1926. — BOIVIN. Microdosage de l'urée en biologie. Thèse de Montpellier, 1925.

M. Marcel Labbé, à l'étude de qui nous avons emprunté ces notions, conclut : « Il faut retenir que les diverses méthodes d'appréciation du métabolisme azoté dans le sang donnent des *résultats concordants* et servent toutes à établir le rapport entre le trouble des fonctions du foie et l'imperfection du métabolisme azoté. » Cependant, le rapport azotémique reste la méthode la plus pratique, parce que, dit-il, « la détermination des chiffres d'urée et d'azote total repose sur des techniques précises à rendement intégral, à la fois plus simples et plus courtes ».

2. — EXPLORATION DE LA FONCTION PROTÉIQUE DANS LES URINES

C'est surtout là le but de notre travail.

L'étude des protéïdes n'y a pas été envisagée — et du reste, pour un certain nombre d'entre elles, beaucoup de points de leur physiologie restent litigieux.

Le métabolisme des protéïnes est beaucoup plus important à étudier pour reconnaître la valeur fonctionnelle du foie, c'est pourquoi nous nous sommes limités à son étude dans notre expérimentation. La fonction uréogénique résume la majeure partie des fonctions azotées. Dans l'urine, de même que dans le sang des dosages isolés de l'urée, de l'ammoniaque, etc., n'auraient aucune valeur ou très limitée, la quantité d'urée étant très variable et fonction de l'alimentation. De même que dans le sang, comme nous venons de le voir,

il est beaucoup plus précieux d'établir les rapports des corps azotés entre eux.

Rapports azotés urinaires.

1°) Rapport azoturique.

N urée/N total de A. Robin, le plus ancien, il est aussi le plus discutable au point de vue de l'exploration de la fonction uréogénique parce qu' « une partie de l'azote total n'est pas uréifiable. Cet azote non uréifiable provient surtout de la désassimilation endogène qui aboutit à la formation de créatine, créatinine, et corps puriques. L'urée vient « *surtout* » de la désamination des acides aminés. Dans certains cas, le jeûne, par exemple, le premier de ces processus augmente, tandis que le second diminue et le rapport azoturique fléchit, sans que le foie puisse être tenu pour responsable » (Chiray et Thiébaud, p. 88).

On peut soulever aussi, bien des critiques contre ce rapport :

α) d'ordre technique. — S'il est maintenant facile, grâce au xanthidrol et même à l'hypobromite bien utilisé, de faire un dosage d'urée précis, il n'en est pas de même pour celui de l'azote total. Ce dernier est toujours délicat. Les erreurs par défaut sont fréquentes et plus particulièrement dans les urines chargées en glucose.

β) D'ordre physiologique, pour deux raisons :

D'abord, les variations alimentaires sont telles qu'elles atteignent souvent les variations pathologiques.

Ensuite, comme il est dit plus haut, les variations de l'azote total englobent dans les résultats des substances qui ne peuvent intervenir en totalité à l'origine de l'urée (1).

Donc, étant donné le peu d'intérêt actuel de ce rapport, qui ne persiste que par routine dans les comptes rendus urologiques, nous n'insistons pas davantage sur le détail des erreurs possibles et inévitables dans les techniques qui amènent des résultats entachés d'erreur à la base et dont l'interprétation est sujette à caution.

2°) Rapports ammoniacaux

de Lanzenberg, Maillard, Derrien-Cloyne (1) (2) (3).

Maillard proposa, en 1909, pour écarter les critiques précédentes, ce qu'il appela « le coefficient d'imperfection uréogénique », qui peut ainsi se formuler :

$$I_u = \frac{N \text{ ammonical}}{N \text{ ammoniacal} + N \text{ uréique}}$$

Ce rapport fait intervenir l'ammoniaque, qui, nous l'avons vu, est un des stades de transformation de l'azote protéique en urée, et théoriquement, totalement uréifiable, le fonctionnement hépatique uréogénique sera d'autant plus parfait que le rapport est plus faible.

(1) N. FIESSINGER, Ch. O. GUILLAUMIN et Henry WALTER. *Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, 15 mai 1925.

(2) N. FIESSINGER, Ch. O. GUILLAUMIN. *Journal médical Français*, 1927, p. 369.

(3) DELAUNAY. *Revue mensuelle des Sciences biologiques*, décembre 1928.

On néglige ainsi automatiquement l'azote non uréifiable, purique ou créatinique. Lanzenberg y voit surtout un témoin d'acidose, l'ammoniaque non uréifiée étant destinée surtout à saturer les acides en excès du milieu intérieur.

$$\frac{\text{N ammoniacal} + \text{N acides aminés}}{\text{N ammoniacal} + \text{N acides aminés} + \text{urée}}$$
$$\frac{\text{azote neutralisant les acides}}{\text{azote neutralisant et ayant neutralisé les acides}}$$

Enfin, Derrien, d'une part, et Clogne, de l'autre, introduisirent des modifications portant plus sur les techniques que sur les résultats, en utilisant la relation de l'azote dosé par le formol à celui dosé par l'hypobromite alcalin.

La seule différence avec le rapport précédent est que le numérateur donne un chiffre de dosage où intervient de l'azote provenant des amino-acides, avec l'azote ammoniacal. La différence donnée par les auteurs eux-mêmes est minime, ils indiquent comme limites normales de ce rapport les mêmes valeurs pour l'urine moyenne de 24 heures, soit 5,5 à 7 %. En réalité, les variations normales de ce rapport chez l'homme sain sont plus larges, selon le régime (végétarien ou lacté, l'abaissent de 2 à 4 % différemment) et si l'on fait ingérer du bicarbonate de soude, les urines alcalines qui suivent cette ingestion ont un rapport souvent <1. Il en est de même des variations horaires même pour les faibles amplitudes de 5,5 à 7.

On peut aussi explorer le rôle du foie dans le devenir de N ammoniacal aux limites du fonctionnement physiologique par des « surmenages » à l'aide de 5 à 6 gouttes d'acétate d' NH_4 . C'est « l'épreuve d'ammoniurie provoquée » réalisée chez le cobaye, dans nos séries d'intoxications, aux divers stades d'altération du foie et montrant une capacité fonctionnelle d'autant plus faible que l'évolution de l'intoxication, et sans doute des lésions, est plus avancée.

3°) Rapport d'Hasselbach.

L'explication de ces différences serait restée imprécise si l'on n'avait eu, dès 1911, le travail d'Hasselbach et ses travaux ultérieurs énonçant que le rapport de l'ammoniaque à l'azote total n'était fixe qu'à la condition de lui faire subir une correction à l'aide du facteur « *acidité ionique* », sous la forme :

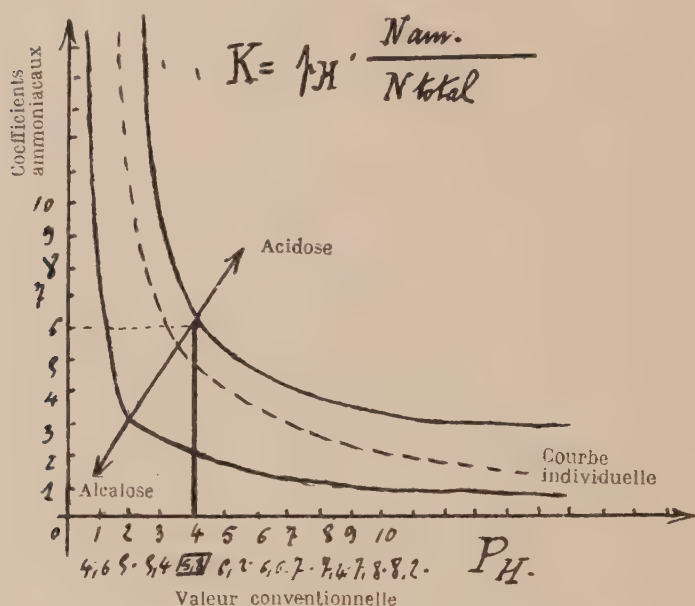
$$K = \text{pH} \frac{\text{N am.}}{\text{N total}}$$

autrement dit pH urinaire et N am./N total sont inversement proportionnels.

Cette donnée, peu connue en France lors de son élaboration, a servi à de nombreux travaux de l'école scandinave (Bisgaard, Nøvig, Larsen, etc...). Bigwood surtout, ayant traité des affections neurologiques de pathologie humaine.

Dans la formule précédente apparaît une fonction hyperbolique dans un système de coordonnées cartésiennes.

Chaque sujet normal possède une courbe spécifique de sa personnalité physiologique située dans une zone comprise entre deux courbes limites qui bornent les régions supérieure d'acidose et inférieure d'alcalose. Une hyperbole étant déterminée par un seul de ses points,



Constructions
exprimant les données expérimentales d'Hasselbach.

Hasselbach proposa de caractériser la courbe d'un sujet par ce qu'il appela « *coefficient ammoniacal réduit* », qu'il définit comme le coefficient ammoniacal correspondant à un pH conventionnel moyen de 5,8 et qui peut se calculer simplement à partir d'un seul échantillon d'urines, en appliquant la formule de l'hyperbole.

Les applications aux troubles de l'équilibre acide-base devenaient intéressantes pour apprécier la constance du milieu intérieur. Combinée aux méthodes directes, telle que pH sanguin et R.A. du plasma, cette méthode prenait un intérêt dans le diagnostic et le pronostic de l'*acidose*.

Mais dans *certains cas d'alcalose*, l'hyperbole n'est plus identique alors qu'il y a augmentation certaine de l'alcalinité sanguine, les coefficients ammoniacaux réduits s'élèvent, les hyperboles équilatères correspondantes subissent une ascension qui tend à les rejeter paradoxalement dans une zone d'acidose. L'école danoise (Bisgaard, Larsen, Nervig), après des considérations hors de notre sujet, a appelé cette notion « syndrome de dynégulation urinaire ». Les essais d'explication en sont peu satisfaisants.

Remarquons aussi que quand l'hyperbole n'est plus équilatère, et cela a lieu si l'on prend le pH lui-même et non des unités conventionnelles 0,4 pH et 4,2 pour origine, le principal avantage de la représentation d'Hasselbach à un seul point expérimental disparaît. Or, on ne peut guère justifier par des considérations physico-chimiques la représentation par une hyperbole

POLONOVSKI et Paul BOULANGER. Valeur du coefficient ammoniacal. *Presse Médicale*, 23 mars 1929.

HIRSCHBERG. Les rapports azoturiques et leur valeur dans l'exploration de la fonction uréogénique du foie. Thèse Paris, 1926.

RAFFLIN. Ammoniaque et acidité urinaires. *C. R. S. Soc. biologie*, 16 mai 1925, p. 1361, et S. 6 mars 1926. — *Id.* Relation entre ammoniaque et acidité urinaires. *Bull. Soc. de Chimie Biol.*, avril 1926, n° 4, p. 352.

équilatère. Et encore, la notion d'hyperbole présuppose deux axes asymptotiques que rien ne nous autorise à envisager dans un phénomène biologique par définition limité dans les deux sens : valeur même du coefficient ammoniacal qui ne peut jamais tendre vers *l'infini*, mais tout au plus vers 1 arbitrairement multiplié par un facteur commode (100) pour les calculs et constructions graphiques ; et, d'autre part, par les limites expérimentales du pH urinaire 4,4 à 8,6. La partie de courbe qui nous intéresse est donc la région fortement convexe, la plus concordante avec l'expérimentation.

En vérité, nombre d'autres courbes s'appliqueraient, pourvu qu'elles rendent compte de l'ascension « assez rapide » des ordonnées pour des abscisses $< 5,8$. Tout naturellement, on conçoit une courbe en cloche dont l'autre branche serait inexplorable expérimentalement. Supposons en effet, que la production d'ammoniaque soit due à un phénomène diastasique rénal lié à un pH optimal, en-deçà et surtout au-delà duquel on noterait une forte diminution de l'alcali formé, l'élimination serait dans ce cas décroissante, et assez rapidement, avec l'augmentation du pH sanguin : le pH urinaire traduisant la réaction du milieu intérieur, la relation entre les deux phénomènes deviendrait ainsi explicable « à priori ».

Mais le véritable problème demanderait, pour être résolu théoriquement, qu'on pût répondre préalablement aux trois questions ci-dessous :

1°) L'origine de l'ammoniaque est-elle *uniquement* rénale et NH^3 sanguin préformé (dosé dans le sang de l'artère rénale) n'intervient-il pas dans l'ammoniaque urinaire ?

2°) Si la totalité ou simplement une partie de l'ammoniaque est d'origine rénale, et si cette production est fonction du pH sanguin, quelle est la forme mathématique de cette fonction, quels paramètres y interviennent, et quel est, en outre, le rapport entre pH sanguin et pH urinaire ; l'un est-il bien le reflet de l'autre, rapport que nous savons devoir être dominé autant par les pouvoirs tampons de l'urine et du sang que par la quantité et la nature des substances acides que le rein doit éliminer ?

3°) Quel est le composé ammoniogène et comment le doser pour évaluer ce rapport N ammoniacal/N ammoniogène ?

Chercher par toute autre voie la relation théorique existant entre le pH urinaire et l'excrétion ammoniacale ne peut être qu'un expédient masquant notre ignorance.

En somme, la courbe « expérimentale » d'Hasselbach, cette hyperbole équilatère si simple d'apparence, ne représente pas d'assez près la réalité des faits.

Si l'on examine le problème avec attention, on voit qu'il fallait prévoir ces anomalies. Hasselbach étudie en effet les variations de l'azote ammoniacal en fonction de deux variables : le pH urinaire et l'azote total excrété. Or, tout en conservant momentanément l'hypothèse que toute l'ammoniaque est bien sécrétée en vue du maintien de l'équilibre acide-base, on se rend compte que son élimination reste, en réalité, sous la dépendance de 2 facteurs : les modifications du pH sanguin au niveau des glomérules et des tubes sécréteurs du rein, et les variations quantitatives des composés ammoniogènes. Nous ne connaissons ni l'un ni l'autre de ces deux facteurs, dont le pH urinaire et l'azote total ne peuvent

être que des témoins très imparfaits. Les formules que M. Raflin a proposées pour faire cadrer les courbes avec l'expérience ne sont basées sur aucune théorie : il arrive ainsi à réduire les variations normales de K à 10 % en écrivant

$$\frac{\text{pH}}{4} + \log \frac{\text{N}(\text{NH}^3)}{\text{N total}} = \text{K}$$

Il serait peu utile de reprendre ces considérations pour proposer une nouvelle courbe, meilleure ou un peu moins fausse, tant que la réponse aux trois questions ci-dessus n'est pas précisée.

Aussi, MM. Polonovski et Boulanger (1) ont essayé, au préalable, d'aborder expérimentalement les nouvelles conditions du problème.

Reprenant avec son propre mode opératoire, les travaux d'Hasselbach, ils ont étudié l'élimination ammoniacale chez différents sujets normaux et dans des conditions variables.

Ils ont de suite pu confirmer les critiques déjà faites à la formule et au graphique hyperbolique, K étant un x à variations très grandes. Dans leurs points expérimentaux, les écarts obtenus par rapport à la courbe moyenne sont très grands, 50 % en plus ou en moins. « Le coefficient ammoniacal réduit ne peut donc être constant au cours des vingt-quatre heures ».

Cherchant à résoudre le problème des composés ammoniogènes, ils ont essayé de préciser dans quelle me-

(1) POLONOVSKI et BOULANGER. Points expérimentaux des courbes d'HASSELBACH et ses élèves. *C. R. Soc. de Biol.*, t. XCVIII pp. 522 et 963.

sure le rapport pratique N ammoniacal/N total pouvait se superposer au rapport N ammoniacal/N ammoniogène, le seul qu'on puisse théoriquement considérer.

A la suite d'expérimentations dont le détail est hors des limites de notre sujet, ils ont observé dans leurs expériences que l'augmentation de l'azote total n'était suivie que d'un accroissement très faible et nullement proportionnel de la quantité d'azote ammoniacal. La courbe s'est déplacée vers le bas au fur et à mesure de l'augmentation de l'azote total excrété et le coefficient ammoniacal réduit a baissé parallèlement. Cela suffisait à prouver l'impossibilité d'assimiler l'azote ammoniogène à l'azote total ; car si l'on suppose que NH^3 se forme au niveau du rein par une action diastasique, dont le rendement, la vitesse de réaction soit optima pour un pH donné, cette production de NH^3 devrait être proportionnelle à la concentration du corps ammoniogène. Dans le rapport N ammoniacal/N ammoniogène, à pH constant, le numérateur devrait varier dans le même sens que le dénominateur pour avoir un quotient constant.

Voulant serrer le phénomène de plus près, ils ont essayé de déterminer la part qui revenait aux divers composés azotés dans l'origine de l'ammoniaque. Pour cela, ils ont simplement ajouté à un régime mixte ordinaire, sensiblement fixe, des quantités d'azote équivalentes sous diverses formes : urée, glycocolle, gélatine, azotes protidiques complexes.

L'urée et le glycocolle n'ont pas modifié l'élimination ammoniacale ; la gélatine l'a augmentée un peu ; l'azote protidique l'a fait notablement croître. Mais, même

dans ces cas, l'élévation du taux ammoniacal est restée hors de proportion avec celle de l'azote total.

Ces résultats démontrent donc indiscutablement l'impossibilité d'assimiler N ammoniacal/ N total à N ammoniacal/ N ammoniogène et rendent compte en partie des discordances entre les données expérimentales et la théorie d'Hasselbach.

Tout naturellement, une autre objection venait à l'esprit : si l'ammoniaque est formée par le rein pour ramener vers un pH optimum la réaction ionique du milieu intérieur, il ne doit plus s'en produire dès que le pH sanguin s'élève au-dessus de la normale. C'est ce que tendait à prouver Janney en 1911, par ses expériences d'alcalose provoquée par ingestion de doses croissantes de citrate et de bicarbonate de soude.

Boulanger et Polonovski ont trouvé au contraire des quantités non négligeables d'azote ammoniacal dans des urines ayant un pH s'élevant jusqu'à 8,6. Ceci confirme les critiques déjà développées.

Donc, le coefficient ammoniacal réduit considéré comme moyen d'exploration fonctionnelle du foie a une signification douteuse. Tant que l'interprétation physiologique en sera obscure, l'élimination urinaire de NH_4OH combinée sera un indicateur très imprécis, même contrôlée sur urines de vingt-quatre heures au moins et en tenant compte des apports azotés dûs au régime.

4°) Rapport C.A.C.

A la formule d'Hasselbach d'allure un peu trop mathématique pour des interprétations biologiques,

Schrøder fit subir une heureuse transformation qui la rapproche des coefficients français, plus familiers pour nous. Prenant 5,8 pour type d'acidité urinaire, il écrit la formule ainsi :

$$\text{C.A.R.} = \frac{\text{N am.}}{\text{N. tot.}} \times \frac{\text{pH} - 4,2}{1,6}$$

nous avons sur la courbe expliqué pourquoi ces chiffres conventionnels si non empiriques. On peut encore écrire sous la forme expérimentale :

$$\text{C.A.C.} = \frac{\frac{\text{N formol}}{\text{N hypobromite}} (\text{pH} - 4,2)}{1,6}$$

Il résulte de cette formule commode que si l'acidité ionique de l'urine est $\text{pH} = 5,8$ ($5,8 - 4,2$), le C.A.C. égale donc le rapport de Derrien. Si l'acidité décroît, pour $\text{pH} > 5,8$, le C.A.C. devient supérieur au rapport de Derrien, et inversement.

5° Rapport de Labbé.

Rapport des acides aminés à l'azote total : 1 à 3 % normalement. Son augmentation indique une imperfection dans la dégradation des protéiques par insuffisance fonctionnelle du foie. Il permet d'étudier le foie aux limites du fonctionnement physiologique : « surmenages » par la peptone pancréatique en ingestion ; « épreuve d'amnio-acidurie provoquée ».

6° Rapport de l'acide phosphorique à l'azote total.

Il est égal à 18 %. Il augmente dans les états de dénutrition avec phosphaturie.

7°) Méthodes accessoires.

a) CRYOSCOPIE DES URINES.

Rapport Bouchard. — Dans le but de se renseigner sur la nutrition générale, Bouchard appliqua la cryoscopie à l'examen des urines. Il partit de ce fait que les déchets organiques, éliminés par l'urine proviennent de la molécule albuminoïde. Une molécule d'albumine, dont la grandeur moléculaire est grande, donne naissance, par désintégrations, à un grand nombre de molécules nouvelles de poids moléculaire de plus en plus faible jusqu'au terme urée, le plus simple. Plus ce travail de dislocation sera avancé, plus la nutrition sera parfaite (étape digestive), plus le nombre de molécules dérivées de l'albumine sera élevé. Mais il n'y a pas que les produits de désassimilation des albuminoïdes qui passent dans l'urine, il y a aussi des sels minéraux et des éléments pathologiques (sucre, albumine). Bouchard retranche donc du poids total des matières fixes déterminé par (extrait sec à étuve de Gay-Lussac) le poids des chlorures exprimé en NaCl et celui du sucre et de l'albumine et il obtient ce qu'il appelle (p.) le « poids des matières élaborées ». Il détermine ensuite le point de congélation Δ de l'urine, en retranche le chiffre imputable au NaCl et au sucre (on peut négliger l'albumine à cause de la grandeur de sa molécule non

dissoute). Soit Δ rectifié = δ et le coefficient $K = 18,5$, le poids moléculaire moyen des matières élaborées d'une urine sera $M = K p/\delta$. Pour M, Bouchard admet 76,2 de valeur normale. Comme le fait remarquer Vieillard, ce chiffre ne peut être inférieur au poids moléculaire de l'urée qui est 60.

Méthode peu précise, à cause du temps où on détermine l'extrait sec (pertes d'urée par décomposition). De plus, dans les insuffisances rénales, le NaCl n'est pas éliminé normalement et subit des variations parallèles à celles de l'urée. Mais ses renseignements sont néanmoins du même ordre que ceux du rapport $N_{urée}/N_{total}$. Cependant, ce dernier est encore préférable, plus précis et exigeant moins de manipulations.

b) EXPLORATION DE LA FONCTION DE CONJUGAISON DU FOIE.

Vis-à-vis des *toxiques*, le foie assume le rôle très important de les combiner et de les conjuguer à d'autres éléments pour les rejeter par les urines. En ce qui concerne les substances azotées, le pivot de la conjugaison est en quelque sorte limité à un élément, le *soufre*. Ce soufre provient des protéiques alimentaires et dérive directement d'un acide aminé très important : la cystine.

Par des procédés d'oxydation successifs, ce soufre sera amené à l'état sulfurique et ainsi il servira à éliminer des bases minérales mais surtout des phénols venus des fermentations intestinales, ou de la décomposition de certains amino-acides. Les phénols, corps toxiques sont transformés en phénylsulfates beaucoup moins toxiques et éliminés. Le Professeur Albert Robin

a insisté sur l'intérêt du soufre sulfurique complètement oxydé qui représente 85 à 90 % du soufre total éliminé.

Le reste est un soufre incomplètement oxydé ou soufre neutre, en grande partie constitué par de la cystine.

$$\frac{\text{S oxydé}}{\text{S total}} = 85 \text{ à } 87 \text{ (A. Robin)}$$

$$\frac{\text{S neutre (incomplètement oxydé)}}{\text{S. T.}} = 16 \text{ à } 18$$

(coef. d'imperfection d'oxydat. des soufres de F.P. Joly)

Ces rapports permettent de suivre l'état de déficience du foie. Il existe entre le métabolisme du soufre et celui des protides des rapports intimes, et Bornstein a établi que la rétention du soufre marche de pair avec celle de l'azote (cf. : Modification des rapports azoturiques par injection d'hyposulfite de soude, Thèse A. Hirschberg, Paris, 1926).

Nous ne signalons que pour mémoire ces méthodes accessoires qui ont perdu à l'heure actuelle toute considération. Dans un exposé physiologique même sommaire, ils méritaient cependant de figurer.

8°) Conceptions nouvelles de l'uréogénèse.

Sur les conseils de M. le Pr Enselme, il nous a paru intéressant de reproduire ici l'article de MM. le Prof. Merklen et Israël interne, des Hôpitaux de Strasbourg, paru dans le n° 7 de la Revue de Médecine, juillet 1934 (Alcan, Paris).

L'urée constitue le principal produit de désassimila-

tion des protides et représente chez les mammifères les 80 à 90 centièmes de l'azote ingéré.

L'origine de l'urée est demeurée inconnue jusque dans les derniers temps, malgré de nombreuses hypothèses et d'intéressants travaux. Krebs et Henseleit se sont livrés sur cette question à d'importantes recherches qui ont apporté à ce problème de réels éclaircissements. Nous en donnons ici un aperçu, d'autant plus utile à approfondir que non seulement l'uréogénèse constitue un des problèmes biologiques, les plus importants, mais aussi parce que sa solution ne saurait manquer d'aider grandement à la connaissance du métabolisme des protides.

Il est inutile de rappeler que les protides introduits dans l'organisme y subissent des modifications qui les amènent au stade d'acides aminés. Cette destruction des protides s'effectue grâce à l'ensemble des ferments du tube digestif : pepsine, trypsine et érepsine. Les acides aminés sont à leur tour simplifiés par amputation de leurs radicaux azotés. Cette désamination donne naissance à de l'ammoniaque (NH_3), et c'est cette ammoniogénèse qui amorce l'uréogénèse. Ces données seront le premier point de cet exposé.

D'après les auteurs précités, l'ammoniaque ainsi libérée, grâce au gaz carbonique (CO_2) et grâce à un système catalyseur comprenant l'ornithine, la citrulline et l'arginine, forme l'urée.

Il s'agit là de l'uréogénèse proprement dite qui constituera le deuxième chapitre de cette étude, l'élément vraiment neuf de la question.

Les preuves expérimentales de cette conception se-

ront rapportées ainsi que les critiques susceptibles d'être adressées aux conceptions anciennes.

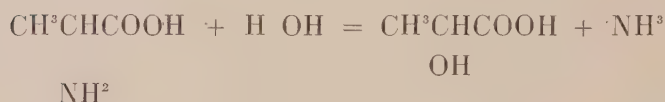
I. — DÉSAMINATION DES ACIDES AMINÉS ET AMMONIOGÉNÈSE.

a) *Mécanisme.* — On n'ignore pas que les acides aminés libérés par la digestion subissent dans notre organisme une désamination qui les ampute de leur NH^3 .

Le mécanisme de cette désamination peut s'effectuer selon 2 procédés : hydroxylation ou oxydation.

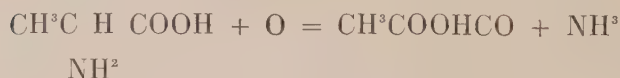
L'hydroxylation consiste en la fixation d'un groupement hydroxyle (OH) à la place du radical aminé (NH^2). Il en résulte un corps à fonction alcool.

Exemple :



L'oxydation est due au remplacement du radical aminé par de l'oxygène. Il en résulte un corps à fonction cétone.

Exemple :



Il y a donc dans les 2 cas, libération d'ammoniaque.

b) *Lieu et agent de la désamination.* — Avant Krebs et Henseleit, on croyait, sans en avoir de preuves, que le foie intervenait seul dans cette désamination par l'in-

termédiaire d'une diastase, sans que cependant on ne soit jamais arrivé à extraire du foie une diastase désaminante. Ces auteurs devaient montrer que le pouvoir maximum de désamination revient aux reins, le foie ne jouissant que de possibilités moindres. Mais, comme ce dernier réalise une masse d'un volume 5 à 6 fois plus considérable que celui des reins, les quantités totales d'acides désaminés dans l'un et l'autre des deux organes sont du même ordre.

La désamination s'effectue grâce à un ferment soluble, la « désamino-oxydase » de Krebs.

Cette désamination rénale explique pour une part l'origine de l'ammoniaque urinaire. Celle-ci est en général considérée comme relevant d'un processus rénal détaillé par Nash et Benedict, par Ambard et Schmidt, mais dont Krebs et Henseleit affirmeraient l'impossibilité.

Il nous paraît inutile d'insister sur l'intérêt qui s'attache à l'étude de ce nouveau mode de désamination, inconnu jusqu'à présent.

II. — AVENIR DE L'AMMONIAQUE LIBÉRÉE ET URÉOGÉNÈSE.

a) *Mécanisme de l'uréogénèse.* — Toute l'ammoniaque produite par les reins grâce à la désamination n'est pas rejetée par les urines. La portion retenue s'associe à l'ammoniaque hépatique pour aboutir à la formation de l'urée. Les réactions suivantes expliquent le mécanisme :

L'ammoniaque se combine à une molécule de CO^2 et se fixe sur le groupement aminé terminal de l'ornithine

pour former la citrulline après élimination d'une molécule H^2O :



Suit une deuxième réaction, au cours de laquelle la citrulline s'unit à l'ammoniaque pour former de l'arginine et de l'eau :



La troisième réaction, classique depuis longtemps, donne lieu à une décomposition de l'arginine en ornithine et en urée, sous l'influence de l'arginase, ferment cellulaire du foie :



b) *Lieu de formation de l'urée : uréogénèse hépatique.* — L'uréogénèse s'effectue dans le foie, seul capable de former de l'urée aux dépens de l'ammoniaque et du gaz carbonique.

Krebs et Henseleit ont agité des coupes de foie dans du sérum physiologique additionné de 120 mmgr. d'ammoniaque par litre sous forme de $CINH^4$.

L'ammoniaque disparaît de la solution ; il y apparaît de l'urée.

A noter que le foie broyé n'a pas la propriété de créer de l'urée ; ce sont les coupes qui, parce que respectant l'intégrité des cellules, y parviennent uniquement (cf. : nos études du chondriome).

A l'aide de méthodes manométriques spéciales, Krebs et Henseleit ont réussi à démontrer que les tissus autres que le foie (rate, muscles, poumons, etc.) ne donnent

pas naissance à d'appréciables quantités d'urée. Chez les mammifères, l'uréogénèse est une propriété spéciale pour ainsi dire spécifique des cellules du foie, qui font 100 fois plus d'urée que tous les autres tissus. Elles seules d'ailleurs sont riches en arginase dont la présence est indispensable pour amener l'arginine au stade d'ornithurie et d'urée. Des tissus tels que reins et testicules contiennent de très faibles doses d'arginase. La plupart des glandes, les divers tissus musculaires n'en contiennent pas du tout.

L'uréogénèse hépatique apparaît ainsi liée à la présence de quantités appréciables d'arginase dans les cellules du foie. Il est intéressant d'assimiler les réactions diastasiques, donc catalytiques et souvent réversibles, aux cycles évolutifs réversibles aussi des plastes, à titre de pure hypothèse.

III. — PREUVES EXPÉRIMENTALES

EN FAVEUR DE LA NOUVELLE CONCEPTION DE L'URÉOGÉNÈSE.

Pour ne pas apparaître comme une vue de l'esprit, cette nouvelle conception a suscité de la part de Krebs et Henseleit, une série de travaux destinés à en montrer le bien fondé. Ces auteurs ont constaté « in vitro » que l'ornithine en présence d'ammoniaque forme de l'urée. Pour deux molécules d'ammoniaque et une de gaz carbonique apparaît une molécule d'urée. L'ornithine joue un rôle catalytique dans cette réaction.

L'arginine a un effet analogue, puisqu'elle donne immédiatement de l'ornithine et de l'urée au contact des cellules hépatiques ; l'ornithine ainsi libérée agit encore

comme catalyseur. La citrulline, en présence d'ammoniaque, augmente plus encore la vitesse de formation de l'urée. Elle participe à la réaction en fournissant une partie de l'ammoniaque nécessaire à la genèse de l'urée. Donc, à la seule condition qu'existe de l'ammoniaque, les trois corps, ornithine, citrulline, arginine sont capables de former de l'urée en présence des cellules hépatiques.

Ainsi conçue, l'uréogenèse repose sur des données expérimentales dont la valeur est réelle.

IV. — CRITIQUE DES ANCIENNES CONCEPTIONS DE L'URÉOGENÈSE

Nous venons d'expliquer que l'ammoniaque combinée avec du gaz carbonique et de l'ornithine forment la citrulline. Celle-ci, en s'unissant à de l'ammoniaque, devient de l'arginine, qui, avec de l'eau, se décompose en ornithine et urée.

Ce mécanisme de l'uréogenèse établi récemment par Krebs et Henseleit n'avait jamais été envisagé avant ces auteurs.

D'autres corps sont d'ordinaire reconnus comme précurseurs de l'urée dans l'organisme : le cyanate et le carbonate d'ammonium (cf. article Pernot, *Revue de Médecine*, n° 8, 1934).

a) Le cyanate d'ammonium : fut accepté pour générateur de l'urée par Dumas et Cahours, puis par Salkowski et Hoppe Seyler. Mais Hofmeister chercha en vain l'acide cyanique dans le foie broyé. Il constata par contre que l'acide cyanique ajouté à du foie se

retrouve intact à la fin de l'expérience. Le foie ne posséderait ainsi pas de cyanate et n'en transformerait point. Nicloux et Welter ont révélé l'absence d'acide cyanique dans le sang. Krebs, enfin, explique avoir démontré expérimentalement que le cyanate d'ammonium ne saurait former de l'urée.

b) Le carbonate d'ammonium : Ne se classerait pas plus que le cyanate comme produit normal du métabolisme ; il est de plus toxique. Injecté à des chiens, il déclenche des convulsions, des zones d'anesthésie, de la cécité. Etant donné cette toxicité, sans mécanisme compensateur, on ne peut admettre comme physiologique ce mode de formation de l'urée. S'il en était ainsi, comme nous produisons de l'urée constamment, nous aurions des troubles convulsifs, des amblyopies, des troubles de la sensibilité.

In vitro, le carbonate est transformé en bicarbonate d'ammonium et peut de cette façon former de l'urée. Tel quel, le carbonate d'ammonium n'y réussit pas.

V. — CONCLUSIONS.

— Les travaux de Krebs et Henseleit établissent que la désamination des acides aminés s'effectue simultanément dans les reins et dans le foie à la faveur d'une « désamino-oxydase ».

— Une partie de l'ammoniaque rénale devient de l'ammoniaque urinaire.

— Quant à l'ammoniaque libérée par désamination, soit rénale, soit hépatique, elle donne naissance à l'urée

au niveau du foie grâce à l'ensemble du système catalyseur constitué par l'ornithine, la citrulline et l'arginine.

— Cette façon de comprendre l'uréogénèse est étayée sur un nombre important de faits expérimentaux méritant toute considération.

— Par ailleurs, elle aide à éclaircir bien des points obscurs du métabolisme des protides.

Ces données nouvelles ne contre-indiquent pas du tout ce que nous avons essayé de montrer, l'ammonio-génèse rénale du cobaye étant un processus inexistant.

L'acidose et cette ammoniogénèse rénale qui se conditionnent réciproquement ne nous intéressent plus.

Nous étudions un coefficient qui est bien le témoin d'une imperfection uréogénique lorsqu'il est augmenté, et se rapporte tout entier au foie expérimentalement lésé dans son fonctionnement ou sa morphologie.

Nous ne nions pas le processus de désamination rénale par une désamino-oxydase chez le cobaye, mais il est apparu jusqu'ici négligeable, si l'on en juge par la fraction d'ammoniaque minime que l'on retrouve dans les urines, même dans les cas d'acidose et par la prépondérance des lésions du foie sur les variations des coefficients où intervient l'ammoniaque libérée par un processus ou par l'autre qu'il soit catalytique ou non.

— De plus, même en admettant chez l'homme ce mécanisme « physiologique », il n'est pas nécessaire de nier le mécanisme « pathologique » d'hyperfonction rénale ammoniogène en tant que processus défensif contre l'intoxication acide. Processus faussant les tests d'ex-

ploration du rôle du foie dans le métabolisme des protides et empêchant de saisir les variations de ce rôle et « la part exacte » qui revient au foie « seul ».

Est-elle prépondérante ou accessoire ?

Ces données laissent entier le problème que notre expérimentation a essayé de résoudre : en lésant le foie à des degrés variables afin de voir s'il y correspond des troubles proportionnels de la fonction azotée.

DISCUSSION

ET CONCLUSIONS PHYSIOLOGIQUES

En résumé, le rein paraissant se comporter comme le foie à la manière d'une grille sélective glandulaire, et l'ammoniurie apparaissant bien comme un processus de défense contre l'acidose (Benard, Bezançon), le rein éliminerait une partie des radicaux acides dédoublés et substituerait dans les autres sels à la base fixe à laquelle ils sont combinés dans le sang de l'ammoniaque néoformée.

Le coefficient de Maillard est-il périmé ? (R. Goiffon).

Maillard, en 1909, avait établi son rapport en le basant sur l'hypothèse que l'ammoniaque est un terme de passage vers l'urée, donc en entier uréifiable. Or, l'origine rénale de l'ammoniaque admise, enlève à ce rapport toute valeur dans l'exploration de la fonction uréogénique.

Lauzenberg, en tirant du coefficient de Maillard le

coefficient d'acidose, restitue au rapport sa valeur comme témoin « indirect » du fonctionnement du foie dans la mesure où l'acidose dépend de l'insuffisance du foie.

La valeur de ces divers rapports est donc liée au problème de l'origine rénale de l'ammoniaque et de l'acidose.

1°) Si l'on admet que l'ammoniaque urinaire est d'origine rénale, liée à l'acidose organique, l'étude de cette ammoniaque urinaire nous renseignera sur la valeur du foie dans la mesure où celui-ci est à l'origine de l'acidose par insuffisance de la fonction cétolytique, c'est-à-dire insuffisance de la combustion des acides cétoniques provenant de l'amino-acidolyse. Rappelons que l'expérimentation ne réalise pas l'acidose par l'hépatectomie totale ou partielle, mais entraîne une forte ammoniémie.

Dans ce cas, nous étudierons la valeur du foie par « la mesure des résidus acides de la dégradation des protéines ». Le coefficient de Derrien-Clogne paraît être la meilleure formule en tenant compte des facteurs physiologiques (régime).

2°) L'ammoniaque urinaire, dans certains cas, est due à l'insuffisance protéolytique indépendante de l'acidose comme le pense M. Marcel Labbé qui établit cette notion sur des faits expérimentaux et cliniques (lésions graves du foie avec ammoniurie sans acidose). On a signalé des cas où le pH et le C.A.C. variaient dans le même sens. Dans ce cas, les coefficients ammoniacaux

témoigneraient directement de l'insuffisance uréogénique; et, dans la mesure où l'acidose, en provoquant une ammoniurie supplémentaire viendrait troubler la valeur hépatique de l'ammoniurie, il serait indiqué d'utiliser le coefficient corrigé en fonction du pH.

Avec M. Marcel Labbé, il semble qu'il faille admettre une ammoniurie liée à l'insuffisance protéolytique et une liée à l'acidose. Mais, malgré les inconnues physiologiques, le coefficient de Dénien et le C.A.C. restent légitimes.

Néanmoins, il est préférable de chercher à faire mieux. Taylor et Ringer admettent un processus d'équilibre entre amination et désamination, selon la formule :

$$K = \frac{\text{Acide acétonique} \times \text{NH}^3}{\text{amino-acide} \times \text{O}^2}$$

R. Goiffon a proposé une nouvelle interprétation.

Après Maillard, il pose :

$$\frac{\text{Acidité organique}}{\text{Urée}} = K$$

et acidité organique proportionnelle à NH^3 (vrai en gros)

$$\text{donc } \frac{\text{NH}^3}{\text{Urée}} = K$$

R. Goiffon dit : « Il est préférable de chercher à interpréter non plus le taux des acides organiques en tant

que corps anormaux, mais l'acidose qu'ils déterminent.». En somme, adopter un coefficient d'équilibre acide-base en fonction de la nutrition azotée.

Dans l'urine : Acidité totale A.T. = Acides libres + sels ammoniacaux. La quantité d'acides organiques ou phosphatiques est en relation avec la dépense de substances azotées : $A.T./U. = K = Cte.$

Et il s'agit toujours de savoir si la quantité des acides est expliquée par la consommation d'albumines dont l'urée est le témoin quantitatif ou s'il faut lui chercher une autre cause, pathologique.

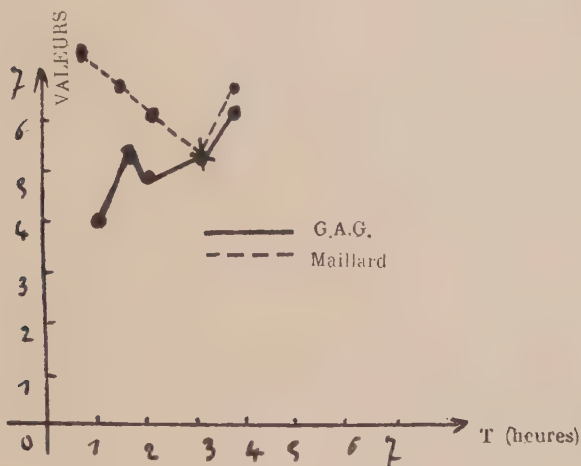
Il établit alors le rapport A.T./U. à établir sur « urines de 24 heures » dont le mélange établit par lui-même une moyenne entre les variations dues aux périodes digestives, c'est-à-dire entre la sécrétion alternée des sucs gastriques acides et intestinaux, alcalins.

Etabli à jeun, il serait préférable au rapport de Mailard. Car l'adaptation de l'ammoniurie à l'acidité urinaire n'est pas immédiate, elle est plus ou moins lente selon la souplesse d'adaptation rénale (Ambard, lois d'Albarran, Collard, Aldrich et Mac Clure), tendant parfois plusieurs heures et même plusieurs jours à se mettre en équilibre.

En n'utilisant que l'ammoniaque, on risquerait donc d'avoir une image faussée de l'équilibre acide-base sanguin pouvant refléter en partie les variations antérieures au moment où l'urine est prélevée.

Au contraire, l'A.T. n'est pas influencé par ces variations de l'ammoniurie, les acides que NH^3 n'a pas neutralisés entrent dans le total comme acides libres et la somme reste constante.

Voici, par contre, pour fixer les idées quelques courbes sur sujets normaux montrant les variabilités physiologiques des coefficients urinaires.



Variations physiologiques des coefficients urinaires.

Ces variations sont néanmoins suffisamment inférieures aux variations pathologiques.

	U.	M.	AT/U
Le Rapport Goiffon augmente dans l'acidose et baisse dans l'alcalose.	acidose diabétique	10	62
	cirrhose hépatique	18	67
	grossesse		
Insuffisance hépatique pour A.T./U. < 28.	(foie lésé)	13,5	60
	exercice physique intense	14,2	75
	(acide lactique)	10	66

De plus, ce qui est curieux et semble limiter l'intérêt du rapport de Maillard, c'est qu'il ne s'élève que dans certaines insuffisances hépatiques et parfois tardivement (cf. nos tableaux).

Dans beaucoup de cas d'insuffisance hépatique, le rapport de Maillard (fermentation ammoniacale des urines) ne permet pas de se rendre compte comme la baisse du rapport A.T./U. qu'il n'y a pas abaissement des acides organiques en état de combustion trop parfaite, car ils sont augmentés même dans certains cas d'alcalose; mais qu'il y a insuffisance d'excrétion intestinale des bases.

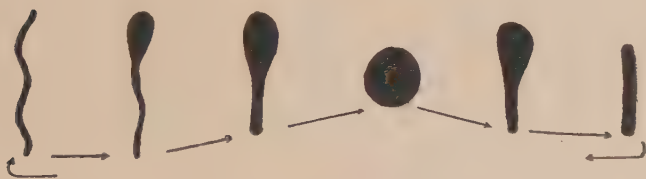
Tout se passe comme si, avec un régime contenant bases et acides à égalité, les glandes qui se déversent dans l'intestin comme foie, pancréas, glandes intestinales, soustrayaient au sang les bases abondantes nécessaires à leurs sécrétions, alors que le rein, par élimination d'acides, parerait au déséquilibre. Cette fonction des glandes à sécrétion alcaline est d'autant plus forte qu'on ingère plus de bases. Donc cette baisse de A.T./U. dans les affections hépatiques semble traduire une insuffisance de la sécrétion alcaline mais aussi bien du foie que du pancréas et glandes digestives.

Le rapport de Maillard paraît dès lors préférable et de notion plus courante, aussi l'avons-nous adopté pour l'exploration de la fonction protéique, par les urines. Exploration plus significative que l'exploration faite par le sang qui n'est qu'un appoint d'après les idées de Fiessinger. Mais dosages délicats et techniques rigoureuses à appliquer pour avoir une idée, dans la complexité de ce métabolisme, du « *bilan des entrées et sorties* » que règlent et équilibrent foie-reins, accessoirement peut-être glandes alcalines digestives, pour maintenir constante la fixité du « milieu intérieur » par leurs synergies fonctionnelles propres d'abord et par

celles qui les unissent ensuite, avec des prépondérances où le foie et sa fonction protéique ont le tout premier plan.

D. — EXPOSÉ SOMMAIRE D'HISTO-PHYSIOLOGIE DU LOBULE HÉPATIQUE ET DE LA CELLULE HÉPATIQUE

Le chondriome de la cellule hépatique est formé de deux catégories de chondriosomes : les « chondriocontes », longs filaments grêles et flexueux et les « mitochondries », fines granulations ponctuant l'aire cytoplas-



Chondrioconte se différenciant en plastes (4 stades).

mique. Chondriocontes et mitochondries sont fortement teintés en noir par l'hématoxyline ferrique. On trouve encore dans la cellule hépatique de très grosses granulations : les « plastes » qui ne sont autre chose que les produits élaborés par le chondriome de la cellule hépatique.

Les agents de cette élaboration sont les chondriocotes qui subissent dans ce but une série de transformations morphologiques (fig. 1). Primitivement très longs et très grêles, les chondriocotes se raccourcissent et paraissent gagner en épaisseur ce qu'ils ont perdu en longueur ; peu à peu, ils prennent un aspect massué, en se renflant à une de leurs extrémités, puis s'arrondissent prenant l'aspect de gouttes d'eau. Finalement, toute trace du chondriocote a disparu et le plaste, granulation arrondie, est définitivement constitué.

Tels sont les différents stades du « cycle évolutif sécrétoire » du chondriome, organisme élaborateur du « plaste ». Mais après cette « phase de mise en charge », il y a une phase « régressive » mais très rapide et partant peu visible. La connaissance de ces variations morphologiques du chondriome, appliquée à l'étude du lobule hépatique, permet de constater que toutes les cellules ne sont pas au même stade du cycle évolutif sécrétoire. Il existe, dans le lobule hépatique, trois zones susceptibles d'être différenciées par le degré variable de l'activité élaboratrice mitochondriale (cf. fig. 2).

Le chondriome des cellules hépatiques apparaît comme l'élément le plus intéressant dans l'activité du lobule hépatique. Il est l'élément le plus fragile, le plus sensible (on le voit se modifier au microscope en 20 minutes, sans aucune coloration sur des cellules hépatiques non fixées, apparaissant pas sa propre réfringence sur le fond cytoplasmique homogène) ; il devient vésiculeux alors que le noyau et le cytoplasme sont encore normaux.

Les colorations vitales du chondriome, immédiatement après ouverture de la cavité abdominale de l'animal sont très difficilement observables. Nous ne les avons pas réalisées.

Même en survie dans le sérum de Locke ou Ringer tiède, la coloration ainsi obtenue, après 30 minutes environ au minimum, est déjà post-vitale et ne peut déceler que des éléments qui à coup sûr ne sont déjà plus normaux.

Les études sur le chondriome ont été instaurées par Altmann (1890-94) « Die elementarorganismen », observations sur le foie de *Rana esculenta*. Puis Flemming décrit un « appareil filamenteux », puis viennent les travaux de Kupffer, Heidenhain, Renaut, etc...

Puis les méthodes mitochondriales furent instaurées par les observations de Mayer, Rathery, Schaeffer étudiant en 1908 « les lésions du foie et du rein produites par injections de savons d'éthers et d'acides gras ». Puis les notes publiées dans cette Faculté en 1909 par Policard rapportant les résultats obtenus par l'application de la méthode de Regaud au foie des divers animaux.

Puis les études de Fiessinger, Lyon-Caen, Policard, aboutissant, avec les travaux de Prenant en 1911 (créant le terme de « plastes » pour désigner des formations de « novo » dans le cytoplasme en évolution), et avec la thèse de R. Noël en 1922, aux conclusions suivantes : La « cellule hépatique » a un cytoplasme en évolution constante, gel colloïde, contenant : 1° des constituants différenciés au double point de vue fonctionnel et morphologique (c'est pourquoi nous avons mis en parallèle aspects fonctionnels et lésionnels) : les

chondriosomes ; 2° des enclaves plus ou moins visqueuses (vacuoles, glycogène, granulations graisseuses).

Après révision des travaux d'Ehrlich, Barfuth, après les travaux de Jomier, de Fiessinger, de Noël, etc., on peut affirmer que le glycogène n'a pas de support cellulaire hépatique et n'a aucun rapport avec les aspects du chondriome.

Mais ce chondriome élaboré a tout de même un rôle capital dans la cellule hépatique. Il y existe sous deux formes : 1° « grains pleins » de nature albuminoïde ; 2° « grains à coque » pouvant être rapportés soit à l'élaboration de lipoides intracellulaires, soit plutôt à l'élaboration d'un des produits constituant de la bile ; soit peut-être aux deux à la fois.

Enfin, par un mécanisme voisin des phénomènes physiques « d'adsorption » ou de condensation de certaines micelles au niveau des zones de surface des colloïdes cytoplasmiques, le chondriome fixe autour de lui des graisses intercellulaires.

Ces données indiquées par M. le P^r Noël dans sa thèse de doctorat ès-sciences naturelles nous ont paru nécessaires à l'intelligence de l'exposé des altérations fonctionnelles et lésionnelles que nous avons provoquées et observées.

M. le Professeur Noël a pu mettre en évidence que le lobule hépatique est une unité physiologique autant qu'histologique, fonctionnant de la périphérie vers le centre.

Au cours de ses études sur le chondriome de la cellule hépatique au cours de la digestion (J. Médecine de Lyon, 5 mars 1923), il établit l'existence :

1°) D'une zone périportale de fonctionnement permanent. Le chondriome de ses éléments cellulaires pré-

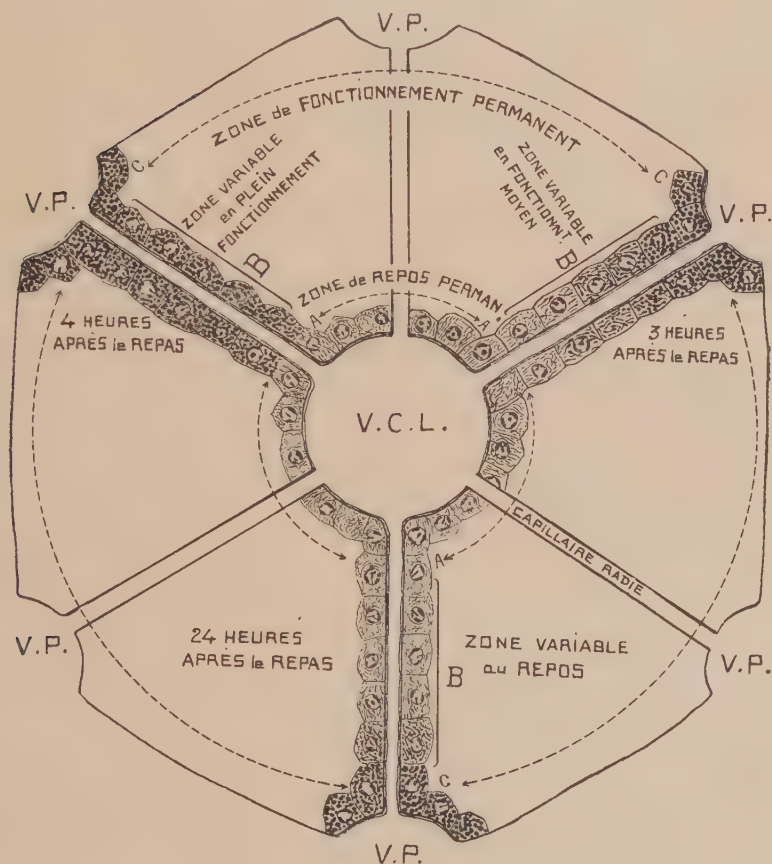


Schéma du mode de fonctionnement du lobe hépatique.
D'après R. NOËL.

sente dans tous les cas des signes nets de travail élaborateur : gouttes ou plastes arrondis avec tous les termes de passage.

2°) *D'une zone intermédiaire en fonctionnement variable.* Sa physionomie mitochondriale varie de la périphérie vers le centre suivant les conditions physiologiques, pendant le stade de reconstruction moléculaire qui s'effectue dans le foie au cours de la digestion suivant les clivages de l'étape intestinale. Pendant le jeûne, elle ne manifeste plus aucune activité.

3°) *D'une zone centrale périshépatique à repos permanent.* Ses cellules possèdent un chondriome morphologiquement invariable, au repos fonctionnel absolu.

Il existe donc dans le lobule hépatique des zones offrant fonctionnellement des aspects différents, et par tant, des résistances différentes.

Cependant, ce schéma du fonctionnement digestif du lobule n'est vrai que pour un foie normal. La zone de repos permanent peut être aussi une *zone de suppléance* s'il survient une destruction périphérique du lobule et devient alors apte à entrer en activité élaboratrice digestive.

Le même fait se vérifie si l'on emploie « la fonction pexique » à laquelle concourent surtout les cellules de Küppfer.

Dans les « réactions pathologiques » provoquées par les infections légères ou les intoxications (expérimentales), là encore le lobule fonctionne de la périphérie vers le centre, et manifeste une capacité de suppléance de ses zones centrales.

Il nous a paru utile de mentionner ici ces notions jetant un jour nouveau sur les interprétations des expériences dont le but se rapproche de celui que nous avons poursuivi dans notre travail, quoique à des points de vue parfois différents.

CHAPITRE III

Bases de la notion d'insuffisance hépatique

Le terme « d'insuffisance hépatique » demande à être précisé ; trop souvent, il est pris mal à propos ; et M. Fiessinger a pu écrire : « On abuse du terme et de l'idée, il y a trop d'insuffisances hépatiques ». Théoriquement, « il y a insuffisance hépatique chaque fois que le foie est incapable d'accomplir *régulièrement* et *complètement* l'une quelconque de ses fonctions » (Laffite et Carrié).

L'expérimentation et la clinique nous apportent sur la carence fonctionnelle du foie des notions qu'il nous a paru utile de résumer ici : ces notions viennent ainsi étayer l'étude sommaire de physiologie que nous venons de faire.

A. — BASES EXPÉRIMENTALES

Pour être en droit d'attribuer un symptôme à l'insuffisance hépatique, il faut, dit le Professeur Mauriac, qu'il justifie d'une expérience qui le provoque par ablation de la glande ou le supprime par administration de la sécrétion ou tout au moins d'un extrait de la même glande. (Ceci a été fait chez certains de nos cobayes avec des résultats variables).

Il est possible, expérimentalement, de provoquer l'atteinte du foie, soit par ablation (totale ou partielle), soit par ligature de ses conduits excréteurs (cholostases), soit par chocs peptoniques (fonction pexique surmenée), soit par surmenages divers allant jusqu'à l'intoxication, soit chimique soit bactériologique.

Mann et Magath ont mis au point l'hépatectomie chez le chien. Elle entraîne une série de troubles rapportés par Garnier Marcel et Rudeaux, et qui sont hors du cadre de notre étude.

Dans l'intoxication expérimentale d'ordre chimique qui nous intéresse plus spécialement, plusieurs symptômes rappellent ceux qui suivent l'extirpation du foie. Ainsi la diminution de l'urée dans l'urine. Mann et Williamson, qui ont étudié l'intoxication phosphorée et chloroformique chez le chien ont noté néanmoins l'absence de symptômes qui sont décrits comme liés surtout à la carence hépatique (par exemple: pas ou peu d'ictère, l'hypoglycémie). Ils ont constaté l'augmentation de l'acide urique, des acides aminés, l'abaissement de l'urée (comme dans l'hépatectomie). Par l'huile phos-

phorée, Maurice Panisset a montré les troubles de la fonction chromagogue, dans le laboratoire du Professeur Fiessinger.

Quelle est la valeur de l'expérimentation comme base de l'insuffisance hépatique ?

Malgré tout leur intérêt, à eux seuls, les résultats expérimentaux ne sauraient établir les bases de l'insuffisance hépatique. Le Professeur Noël Fiessinger insiste sur les conceptions trop étroites et trop particulières nées de certaines expérimentations dans l'étude du foie. « Enlever un foie n'est pas altérer un parenchyme, et les symptômes observés sont différents pour le foie absent et pour le foie en place mais lésé ». Aussi, à côté de l'insuffisance hépatique « tout d'une pièce » que réalise l'hépatectomie, existe-t-il l'insuffisance plus complexe que réalisent les expériences hépato-toxiques, les plus voisines de ce que nous rencontrons en clinique.

Depuis longtemps déjà, nous l'avons vu, les chercheurs se sont ingéniés à reproduire expérimentalement les divers types d'altérations hépatiques que l'on rencontre en pathologie humaine. Tantôt par des agents infectieux, tantôt par des agents toxiques.

1. Hépatites expérimentales infectieuses.

Parmi les divers germes utilisés pour léser le foie, il faut citer surtout le Bacille de Koch. On obtient des lésions spécifiques ou non suivant les techniques employées (Stork, Rössle et Kahle).

La formation de tubercules intra-hépatiques a surtout été observée à la suite d'injections de doses élevées de bacilles virulents dans les voies biliaires et les vaisseaux

sanguins (veine porte ou artère hépatique). Les tubercules se développent au niveau des espaces de Kiernan, aux dépens d'éléments leucocytaires migrants et, dans un certain sens, des cellules endothéliales des capillaires. Les cellules hépatiques sont simplement refoulées et ne concourent pas à leur formation. On sait, du reste, en pathologie générale, que, quel que soit leur siège, les tubercules reconnaissent toujours une origine leucocytaire et n'empruntent jamais aucun élément aux cellules nobles des tissus dans lesquels ils se développent.

On peut aussi expérimentalement obtenir des lésions tuberculeuses non spécifiques dont la plus intéressante est la cirrhose tuberculeuse. Celle-ci ne peut être réalisée qu'à la condition de se servir de bacilles virulents. Les lésions hépatiques reproduisent les différents types d'hépatites tuberculeuses rencontrées chez l'homme, et, en particulier, l'hépatite scléreuse avec dégénérescence graisseuse et la forme hypertrophique. Elles débutent au niveau des espaces portes, où l'on voit apparaître d'abord une infiltration leucocytaire, qui évolue ensuite vers la constitution d'une sclérose progressive et extensive, tandis que les cellules hépatiques présentent des processus dégénératifs divers : (hépatites graisseuses, pigmentaires, cytolytiques) en sont les trois grands groupes (G. Albot).

Les mêmes lésions de cirrhoses ont été obtenues par Auclair, en se servant non plus de bacilles vivants, mais de poisons tuberculeux : éthéro-chloroformo-bacillines. On peut donc se demander si le bacille de Koch n'agit pas sur le foie uniquement par l'intermédiaire de ses « toxines ».

Rappelons encore les expériences citées dans notre historique au *Bactérium coli*, de Ramond ; aux B. k., de Joannewsk, 1903 et 1904 ; à la toxine tétanique, Claude, 1897.

2. Hépatites toxiques expérimentales.

Dans notre historique sommaire, nous avons donné une idée du nombre considérable de substances qui ont été employées en vue de provoquer des hépatites expérimentales : phosphorè, arsenic, hydro-carbonate de plomb (céruse), tétrachloréthane, bioxyde de thorium (Mallory, Parker, Hall, Butt), et récemment (G. Albot) chlorure de manganèse, acétate de cuivre, silice colloïdale, etc., etc... (Findlay et J.-F. Martin), soit en injections diverses, soit en ingestion, soit encore en inhalations (éther, chloroforme) (Gye et Pindy, Albot). — Le plus souvent, on utilise la voie digestive qui a l'avantage de se rapprocher le plus des conditions de la pathologie humaine (huile phosphorée (cf. : nos expériences), alcool, céruse, acétate cuivre, arsenic). Les injections sous-cutanées ont été faites surtout au chloroforme (Mertens), huile chloroformée (Fiessinger), chlorure de manganèse (Findlay, J.-F. Martin), les inhalations surtout à l'alcool, chloroforme (Wolf, Fiessinger), au tétrachloréthane très volatil (cf. perlières ictères) (G. Albot). Blocage réticulo-endothélial, à l'encre de Chine.

L'étude des lésions expérimentales ainsi réalisées a permis de dégager les lois qui régissent les réactions du parenchyme hépatique aux diverses influences toxiques. Un premier principe qui s'en dégage — et s'accorde, d'ailleurs, fort bien avec les constatations histolo-

giques faites chez l'homme — c'est que la nature du toxique employé intervient peu dans la modalité de la réaction observée : ce qui importe à ce point de vue, c'est, avant tout, le mode d'action plus ou moins brutal ou plus ou moins lent du poison (cf. nos séries aiguës et chroniques au point de vue histologique et urologique) quel que soit ce poison (cf. nos tableaux). On observe ainsi toute une série de types lésionnels qui vont de l'hépatite aiguë à la cirrhose.

L'analyse des lésions élémentaires met en évidence que toutes les intoxications touchent d'une manière précoce et prépondérante, l'élément noble, la cellule hépatique (ceci apparaît depuis longtemps : cf. historique). L'appréciation de ces altérations nécessite, d'ailleurs, l'emploi de techniques cytologiques fines, telles que les techniques mitochondriales (Regaud à l'hématoxyline ferrique, de préférence, cf. nos préparations). Ces procédés montrent, même à l'état physiologique (cf. histophysiologie du lobule hépatique), des différences d'aspect entre les différentes cellules hépatiques ; depuis longtemps, les histologistes avaient d'ailleurs décrit, dans le foie, des cellules claires et des cellules sombres. Les cellules claires sont des éléments en état d'activité ; les mitochondries y sont refoulées à la périphérie cellulaire (aspect de margination du chondriome). Les cellules foncées, au contraire, moins nombreuses, sont au repos, épuisées et sénescents. Ceci indépendamment des notions de chronologie et de topographie du fonctionnement du lobule hépatique qui restent toujours vraies. Ce sont les différences dans les mêmes zones entre cellules et non entre zones.

A l'état pathologique, les aspects cellulaires apparaissent comme l'exagération des aspects physiologiques : on observe encore des cellules claires avec margination des chondriosomes — ceci surtout dans les intoxications légères — et des cellules foncées, correspondant aux processus dits d'homogénéisation (Mayer, Ràthery et Schœffer), et de dégénérescence amorphe (N. Fiessinger) : les mitochondries paraissent, dans ce cas, s'être lysées dans la masse protoplasmique, dont l'ensemble devient uniformément et intensément sidérophile. Enfin, on rencontre aussi tout particulièrement dans l'intoxication phosphorée, la dégénérescence graisseuse en masse de la cellule hépatique.

En dehors de la cellule noble, on observe aussi des réactions du système réticulo-endothélial représenté par les cellules de Küppfer (augmentation de volume + surcharge pigmentaire) et des très fines travées conjonctives constituant la charpente de la travée hépatique (épaississement des fibres).

Si l'on examine la répartition des lésions cellulaires, topographiquement dans le lobule hépatique. Ici encore, les conditions pathologiques se modèlent sur les conditions physiologiques montrées par R. Noël, la zone de repos permanent devient zone de suppléance (cf. rappel physiol.).

Lors des intoxications expérimentales, les réactions initiales apparaissent également à la périphérie du lobule, autour des espaces portes : lésions des cellules nobles (homogénéisation et chondriolyse) d'abord, et, plus tard, réactions lympho-conjonctives et sclérose.

Dans une deuxième étape, on note l'apparition de phé-

nomènes de suppléance dans l'ensemble du lobule, dont toutes les cellules — à l'exception des cellules périportales — deviennent remarquablement actives ou claires, volumineuses, tassées les unes contre les autres ; il y a, en même temps, hyperplasie des fibres conjonctives de la charpente qui s'épaississent dans tout l'ensemble du lobule (réticulose de G. Albot et Fiessinger). Enfin, dans une troisième étape, la dégénérescence cellulaire fait son apparition, en dehors des zones périportales, soit en des points quelconques du lobule, soit, surtout, dans la région centrolobulaire où, si l'intoxication se prolonge, les altérations peuvent finalement devenir prédominantes.

Ces faits montrent que les réactions inflammatoires expérimentales du « lobule hépatique » passent par trois étapes : première étape, périportale ; deuxième étape, hyperergie lobulaire généralisée et réticulose ; troisième étape, asynergie lésionnelle (N. Fiessinger).

Pour la « cellule hépatique », il n'y a pas d'aspects lésionnels particuliers, il n'y a que des transitions insensibles entre l'aspect normal, celui de l'hyperfonctionnement et celui de la dégénérescence.

Comme nous y avons déjà insisté, l'évolution des lésions est, avant tout, fonction de la lenteur ou de la brutalité de l'intoxication.

Dans le deuxième cas, on assiste à des processus aigus ou subaigus dont les lésions élémentaires sont celles qui viennent d'être sommairement décrites.

Lorsque l'intoxication est plus longtemps prolongée, on voit apparaître un nouvel élément : la sclérose, comme en pathologie générale dans tous les processus chroniques, et voici la cirrhose hépatique.

En somme, le fait même que chaque auteur ait au nécessaire d'entreprendre de nouvelles recherches, montre bien que les résultats ont été rarement aussi probants qu'on l'aurait désiré. Et on ne saurait trop insister sur la fragilité de l'édifice expérimental en ce domaine, comme en bien d'autres. Même à l'abri de multiples écueils techniques, nous avons pu nous convaincre des défauts de l'expérimentation. Le facteur « temps » que l'on dirige à son gré n'est pas seul en cause. Il y a aussi le facteur « Intensité toxique par rapport à la résistance de l'animal » qui est sans contrôle possible. C'est pourquoi, quand on observe les résultats, on ne se trouve pas en face de lésions semblables, et plus ou moins évoluées, mais le plus souvent en présence de lésions de brutalité différente et de troubles correspondants.

Dans les résultats obtenus, on peut distinguer divers types lésionnels intermédiaires, de l'hépatite aiguë à la cirrhose.

Le caractère fondamental de l'inflammation diffuse du foie est l'absence de limitation nette entre les aspects du parenchyme hépatique en fonctionnement physiologique ou pathologique, aussi bien dans la cellule que dans le lobule.

Les aspects réactionnels des éléments du tissu hépatique doivent être étudiés dans « l'hépaton » ou lobule hépatique, plan par plan. Chaque élément y réagit à sa manière et y présente des aspects inflammatoires soit dégénératifs, soit prolifératifs.

1° Modifications des cellules de Küppfer ; 2° Altérations de la réticuline ; 3° Altérations des cellules hépa-

tiques. Il est hors du cadre de notre étude d'entrer dans leur détail. Mais nous renvoyons aux travaux de Moszeik, chez la grenouille (1888), chez les mammifères d'Affanasiev, Baum, et récemment travaux de M. Policard, N. Fiessinger et Lyon-Caen, Noël (1922-1923) (cf. historique). Les travaux sur les fonctions digestives et pexiques des cellules hépatiques ; leur fonction antitoxique et anti-microbienne. Les études d'Adler sur les cellules claires, ceux de Gilbert et Jonnès qui en faisaient des cellules hépatiques normales. Les travaux de N. Fiessinger montrent que cellules claires et cellules sombres ne résultent pas d'un artefact mais de stades de fonctionnement différent, comme nous l'avons dit plus haut.

En 1912, M. Policard a montré l'existence de circulations des mitochondries qui sont, sans doute, modifiées par la défense au cours des intoxications, dans cet ordre d'idées, se situent, chez le lapin, les travaux de E. Grynfeldt et R. Lafont (1921) « margination du chondriome ».

Hiyeda décrit les clarifications cellulaires », et J. F. Martin étudie les cellules sombres sénescents, étudiées aussi chez les batraciens soumis à la thyroïde par Dragoin et Fauré-Frémiet

Citons sans entrer dans les détails les travaux sur les altérations pathologiques de la cellule hépatique qui sont cités dans notre historique. Plus ceux de Robert-Chaves et ceux de N. Fiessinger, les plus importants chez les batraciens (Axalotl, Salamandres terrestres, Tritons et Grenouilles), puis les études de Géraudel. Les conclusions se dégageant de tous ces travaux ont été rapportées plus haut ou citées dans notre historique.

La physio-pathologie du lobule hépatique, résumant les stades évolutifs de l'hépatite diffuse expérimentale a été étudiée aussi plus haut. Elle peut, en conclusion, se résumer en :

1° étape initiale périportale, 2° étape d'hyperergie lobulaire généralisée et de réticulose quand on prolonge les expériences. La clarification cellulaire généralisée même dans la zone de suppléance centrale est l'aspect typique de l'hyperfonctionnement antitoxique cellulaire du surmenage fonctionnel qui aboutit à l'hyperplasie pathologique de la réticuline ou fibrilles en treillis d'Oppel, dont l'augmentation a été étudiée dans les travaux de Roisle et von Jutaka, par N. Fiessinger et Géraudel, par J. F. Martin. Sur les imprégnations argentiques, la réticulose apparaît comme un « épaissement de la fibrille collagène réticulée d'Oppel préexistente et une néoformation fibreuse ». Il y a exagération du développement de l'arbre réticulaire collagène qui montre encore ce que Fiessinger avait soutenu que la physiologie et la pathologie du lobule sont très voisines, et que la deuxième n'est que l'exagération de la première. Les tests fonctionnels le montrent moins nettement, mais ne le contredisent pas.

3° étape d'asymétrie lésionnelle (N. Fiessinger, Brodin-Wolf : tétrachloréthane chez la souris) le lobule devient multipolaire.

Formes évolutives des hépatites chroniques expérimentales.

Nous laisserons de côté les processus suraigus qui entraînent la mort de l'animal en quelques heures et où

l'on a observé des altérations « dégénératives graisseuses » massives, réalisant une variété très spéciale d'hépatite diffuse.

1° Hépatite diffuse cytolytique aiguë (atrophie jaune aiguë centro-lobulaire) entraînant la mort de l'animal au-dessous des doses toxiques. Ce sont de vraies atrophies jaunes aiguës expérimentales.

2° Hépatite diffuse cytolytique chronique (cirrhose) : « inflammations chroniques avec poussées subaiguës successives (cf. test biologique) aboutissant à un remaniement structural du foie ».

Les altérations parenchymateuses conditionnent la sclérose, la précèdent et l'accompagnent (cf. *J.-F. Martin et Pierre Croizat* : chocs anaphylactiques, G. Albot, silice colloïdale, montrant l'existence précoce incontestable de lésions du chondriome).

Le développement pathologique du tissu conjonctif est complexe. La réticulose, déclenchée au voisinage de l'espace porte, foyer primitif des lésions, s'étend en « tache d'huile » même dans les régions saines. Alors que la sclérose est l'aspect du champ de bataille après les agressions toxiques ayant abouti à des altérations ou à des aspects de défense cellulaire antitoxique, la réticulose apparaîtrait comme un processus limitatif. La sclérose périportale est progressive, évolutive mais parcellaire et arrive après la dilatation des capillaires ou sinusoides et l'hypertrophie locale de la réticuline, moyens d'urgence, que la sclérose réalisée nous montre avoir été impuissants ; la sclérose centrolobulaire est plus tardive. On n'en observe que peu (deux exemples chez G. Albot) ; elle n'est pas progressive. Elle succède

à des poussées dégénératives atrophiques subaiguës de l'étape multipolaire.

En résumé, la pathogénie des cirrhoses s'explique par ce que nous connaissons de la physio-pathologie du lobule hépatique mise bien en lumière par *R. Noël*.

Les notions que nous venons d'exposer ne sont pas admises par tous les auteurs et récemment encore, le Professeur Rössle disait : « la théorie parenchymateuse n'expliquerait ni l'absence de régénération parenchymateuse ni la topographie des lésions ».

Il est hors du cadre de notre étude d'approfondir davantage ces considérations.

B. — L'INSUFFISANCE HÉPATIQUE EN CLINIQUE

Les hépatites toxi-infectieuses rencontrées en pathologie humaine, dans leurs formes cytolytiques (les plus courantes) sont très près des processus expérimentaux dont nous venons de nous entretenir. Cependant, les manifestations cliniques de l'insuffisance hépatique s'opposent en de nombreux points aux données expérimentales et ont beaucoup plus de signification jointes aux tests biologiques réalisant l'exploration fonctionnelle hépatique chez les malades au cours de l'évolution de leurs processus morbides.

En effet, les destructions hépatiques réalisées par les processus morbides sont essentiellement différentes de celles que l'on provoque par l'expérimentation.

L'anatomie pathologique nous apprend combien est complexe l'atteinte du foie.

L'intensité des lésions, leur diffusion à tout le parenchyme ou leur localisation, leur répartition plus ou moins systématisée sont autant d'éléments liés à la production des troubles fonctionnels de cette glande.

— Une lésion isolée, localisée, peut ne s'accompagner d'aucun trouble fonctionnel : le parenchyme resté indemne suffit pour assurer l'intégrité physiologique de la glande, et une fixité irréprochable ou intangible du moins, de la fonction.

Par ailleurs, nous l'avons vu, il est difficile, au point de vue anatomique lésionnel et physiologique de préciser une « limite » entre le fonctionnement normal, le surmenage, et la pathologie allant de l'insuffisance manifeste à l'usure partielle ou totale, définitive enfin.

Les premiers troubles peuvent consister en un simple « surmenage cellulaire » (cf. G. Albot ; cf. thèse Hirschberg, Paris 1926 : réalisant du « surmenage fonctionnel »). La première réaction de la cellule à l'intoxication est une réaction d'hyperactivité, d'épuisement des réserves, avait trouvé N. Fiessinger. C'est un coup de fouet donné en vue de prendre toutes les mesures d'urgence, chacun à son poste épuisant toutes ses munitions. Le lobule hépatique, nous l'avons vu, selon cet auteur, peut présenter des lésions de topographie très particulière : lésions périportales au début, dans tous les cas, qui, ensuite, peuvent, en se généralisant à tout le lobule, réaliser « l'asymétrie lésionnelle » de Fiessinger, répartissant très inégalement les lésions au sein du parenchyme. Des réactions de suppléance, souvent considérables, viennent troubler les rapports des troubles fonctionnels et des lésions. A ces phénomènes de suppléance

s'ajoutent des phénomènes d'hyperplasie et d'hyper-trophie ; et ces capacités de régénération « rendent difficile toute systématisation anatomo-fonctionnelle étroite » (G. Albot).

— Bien plus, certains des symptômes attribués à l'insuffisance hépatique ne sont pas en réalité sous sa dépendance.

Parmi les manifestations cliniques de cette insuffisance fonctionnelle :

— L'ictère manifeste un trouble de la fonction pigmentaire et on le rencontre fréquemment en clinique, à l'opposé de ce qui se passe dans l'expérimentation (cf. thèse Laboucarié, expliquant comment il est lié à l'insuffisance du foie. Toulouse, 1932).

— Les troubles de la glyco-régulation sont souvent observés en clinique, mais jamais on ne voit d'hypoglycémie signe majeur tel que dans l'hépatectomie (et pour cause). En clinique, il y a surtout trouble de la glycopexie.

— Les troubles de l'uréopoïèse, qui nous intéressent surtout, sont assez voisins de ceux rencontrés en expérimentation. Les troubles vasculo-sanguins existent, au contraire, souvent.

Dans tous les cas graves d'atteinte du foie, on observe une insuffisance hépatique massive frappant à la fois et d'une façon parallèle toutes les fonctions — l'atrophie jaune aiguë réalise un tableau en certains points analogue à celui que réalise l'hépatectomie. Dans les cas d'atteinte légère du parenchyme, l'insuffisance n'est pas globale, les fonctions cèdent sans parallélisme, suivant le processus « d'asynergie fonctionnellé » de N. Fiessinger.

Les symptômes cliniques qui traduisent l'insuffisance hépatique, à part l'ictère, n'offrent rien de caractéristique, mais si, pris individuellement, ils ont peu de valeur, leur faisceau peut constituer un poids énorme qui fera pencher la balance où se juge parfois un diagnostic hésitant.

L'ictère, nous le savons, est un des symptômes les plus fréquents et significatifs.

Nous n'insisterons pas sur les troubles de la mécanique circulatoire qui entraînent le syndrome ascitique.

L'amaigrissement, les troubles nerveux, vasculo-sanguins, digestifs, témoignent souvent d'une lésion hépatique (synergies fonctionnelles d'organes et de systèmes). Ces symptômes groupés font un syndrome d'insuffisance grave ou fruste. Dans un grand nombre de cas, aucune manifestation clinique ne vient extérioriser l'atteinte de la glande, et F. Thiébaut, étudiant les hépatites tuberculeuses, trouve, dans 12 cas de tuberculose, une atteinte hépatique profonde, sans qu'aucun symptôme clinique n'ait permis de l'affirmer et reconnue seulement par le laboratoire et l'examen de contrôle anatomique.

Quand la clinique demeure silencieuse, peut-on ravir le secret qui lèvera les suspicions ou hypothèses légitimes ?

Est-il possible d'établir un rapport entre telles manifestations cliniques et tel trouble fonctionnel ?

A part l'ictère, il est obligatoire de renoncer à rechercher dans la symptomatologie, la traduction clinique de tel trouble fonctionnel. Dans l'état actuel des connaissances sur la physio-pathologie du foie, il est impossible d'aller aussi loin, par exemple, qu'en pathologie rénale et d'isoler des syndromes autonomes.

En fait, la clinique ne peut nous donner une base certaine pour apprécier l'insuffisance fonctionnelle du foie.

La biologie paraît, dans certains cas, répondre à notre première question ci-dessus et nous permettre d'aller plus loin. Elle ne saurait s'aventurer trop avant toute seule, sans s'éloigner de la réalité des faits.

C. — DISCUSSION

« Ces notions précisent l'intérêt majeur de l'exploration fonctionnelle du foie. Les signes fonctionnels n'ayant pas une signification anatomique, mais simplement physiologique » (Marcel Labbé). Mais s'ils ne nous renseignent pas sur l'état anatomique du parenchyme, ils fournissent, par contre, une appréciation sur la valeur fonctionnelle globale, algébrique, pourrait-on dire, de la glande à un moment donné » (Guy Albot).

Ainsi, la notion d'insuffisance hépatique doit être établie avant tout sur des « *critères biologiques et cliniques* ». Seuls les tests biologiques, en nous révélant le degré et la variété des troubles physio-pathologiques de la glande, nous permettent d'apprécier la carence fonctionnelle du foie ou de l'une de ses fonctions en propre.

Mais si les tests fonctionnels ont une valeur plus physiologique qu'anatomique, il n'en est pas de même dans le domaine du fonctionnement très pathologique, et si ces tests ne peuvent « dépister » qu'un surmenage d'abord, ils peuvent encore « extérioriser » un désordre, ou, à un degré de plus même, une lésion, si celle-ci est assez diffuse et profonde, donc, tardivement.

C'est ce qui semble ressortir de la deuxième partie de notre étude.

Et parmi ces tests fonctionnels, les troubles du métabolisme azoté, s'ils correspondent moins au degré même des lésions, — comme, par exemple, la galactosurie, — qu'aux troubles élaborateurs et globaux de la glande, répondent cependant assez fidèlement quand on a dépassé les stades initiaux de surmenage et de lésions discrètes, aux lésions graves.

Et nous retrouvons ici les idées de Fiessinger qui affirme que l'asynergie fonctionnelle est remplacée dans les atteintes graves par l'atteinte « parallèle de toutes les fonctions du foie », atteintes graves, retentissant sur le fonctionnement global de la glande.

Les rapports urinaires sont supérieurs aux rapports sanguins, notion antérieure que nos expériences ont confirmée, malgré leurs variations physiologiques dont on doit tenir compte.

La facilité avec laquelle ils peuvent être établis les rend accessibles à la pratique courante.

Sur les urines à jeun, et sur celles émises après surmenage (repas, ammoniuries ou amino-aciduries provoquées, par exemple), la différence est d'autant plus accusée que l'atteinte hépatique est plus grave. Notre deuxième partie est parfaitement en accord avec ces données, en tenant compte des facteurs : régime, travail musculaire (cages spéciales), acidose (éliminée par choix de l'animal).

Ayant ainsi montré l'intérêt qui s'attachait à cette étude, nous allons essayer d'en entreprendre l'exposé.

Deuxième Partie

Contributions
Personnelles

CHAPITRE PREMIER

Position du problème

A. — BUT DE NOS RECHERCHES

Nous avons cherché à établir la valeur des tests ou des coefficients d'exploration azotée. Celui qui a surtout retenu notre attention est le coefficient de Maillard.

Malgré la somme déjà importante de travaux consacrés jusqu'ici à l'insuffisance hépatique, nous avons estimé qu'il ne serait pas sans intérêt de reprendre la question d'un point de vue expérimental et bien déterminé. Un triage s'imposait, c'est pourquoi nous avons localisé à la fonction protéique nos investigations expérimentales.

Les raisons théoriques, qui ont déterminé notre choix, sont que parmi les fonctions hépatiques liées par

des synergies fonctionnelles, nous l'avons vu, il en est malgré tout dont l'importance est capitale et dont la déficience permet de « dépister » une insuffisance « globale » de la glande : ainsi la fonction protéique.

Les raisons techniques sont que, dans l'exploration de la fonction azotée, le domaine expérimental trouve des conditions d'une rigueur scientifique satisfaisante, avec des techniques simples et de pratique courante sans grandes causes d'erreurs.

Notre choix a ainsi été favorable aux méthodes les plus simples et aux techniques de laboratoire ou de médecine expérimentale les mieux connues — parmi les si nombreuses, qui, nous l'avons vu, ont été réalisées.

Le plan de nos études est ainsi conçu :

I

Réalisation d'insuffisances hépatiques expérimentales.

Par toxiques de toxicité décroissante :

Phosphore : séries aiguës et subaiguës (les séries chroniques ont été rejetées ici).

Chloroforme.

Tétrachloréthane.

II

Exploration de la fonction protéique :

Sang, urines.

Troubles étudiés après l'étude du fonctionnement normal « dans les mêmes conditions expérimentales ».

III

Contrôle des lésions :

Lobulaires : diffuses et profondes dans les cas d'intoxications massives.

Cellulaires : dans les intoxications plus anodines n'amenant qu'un surmenage fonctionnel plus ou moins accentué ou réparable.

IV

Confrontation :

Essai d'établissement de parallélisme entre les deux aspects de l'exploration : fonctionnel, lésionnel.

Valeur de ce parallélisme dans les conditions réalisées expérimentalement.

B. — EXPOSÉ DES PRINCIPES DE L'EXPLORATION FONCTIONNELLE DU FOIE

1. Exploration isolée et exploration simultanée des diverses fonctions.

Du point de vue physiologique, le problème de cette exploration du foie est dominé par la notion de synergies fonctionnelles et de synergies d'organes ou de systèmes. Aussi bien, l'élimination du facteur équilibre acide-base, où s'intègre la question si complexe de l'ammoniogénèse rénale, a-t-elle dans notre expérimentation enlevé un des écrans derrière lesquels en pathologie humaine nous cherchons à voir.

Du point de vue pathologique : si la cellule hépatique — ce centre polyvalent — n'est pas atteinte dans ses diverses fonctions à des degrés semblables, surtout dans les atteintes légères, simples surmenages fonctionnels amenant des désordres momentanés, des réactions défensives d'urgence, suivant la notion d' « asynergie fonctionnelle » de N. Fiessinger : Une exploration d'une fonction isolée n'aura qu'une valeur relative, mais peu relative s'il s'agit d'une fonction capitale. — Mais, si nous sommes en face de désordres irrémédiables, de mécanismes encloués définitivement, par des

intoxications massives, profondément et diffusément destructives, à l'asynergie fonctionnelle tend de plus en plus à se substituer une déficience globale. Et l'exploration de l'une des fonctions les plus sensibles, les plus précocément touchées, comme l'une des plus importantes en même temps, aura une haute utilité et des résultats très significatifs.

L'expérimentation se rapproche là beaucoup des atteintes graves (atrophies jaunes aiguës expérimentales) de la clinique ; le facteur de transposition de l'animal considéré subsistant seul, sans modifier l'allure et le processus des phénomènes dont l'enchaînement reste identique sinon le même dans des conditions si voisines.

Quoi qu'il en soit, la notion de l'asynergie commande de multiplier les examens ; c'est ce qu'a réalisé l'expérimentation ; elle commande aussi de les répartir en même temps sur plusieurs fonctions, ce qui faisait écrire à N. Fiessinger : « L'exploration fonctionnelle du foie sera plurifonctionnelle ou elle ne sera pas ».

Cette idée sera reprise dans la série ultérieure de travaux dont cette thèse n'est que l'un des points de vue. De plus, en expérimentation bien des différences interviennent, nous l'avons vu, et une exploration même isolée peut rester très significative.

2. Choix des fonctions à explorer.

Nous savons déjà que toutes les fonctions du foie n'ont pas la même valeur pour nous renseigner sur l'état de cette glande. Le foie ne joue pas, en effet, un

rôle également prépondérant dans chacune d'elles et à ce point de vue, il est permis de parler avec M. Labbé de fonctions principales et fonctions secondaires. Ainsi le foie interne est prépondérant et surtout ses fonctions métaboliques vis-à-vis des hydrates de carbone et des protéiques. Notre point de vue, pour des raisons que nous exposerons plus loin se cantonne à l'interrogation du deuxième de ces métabolismes.

3. Recherche de l'insuffisance spontanée ou provoquée.

L'exploration fonctionnelle du foie peut être pratiquée sur l'organe au repos, ou, au contraire, après « surmenage » (repas d'épreuve, ammoniuries ou aminoaciduries provoquées par exemple). Il est précieux de procéder ainsi dans les cas frustes pour « dépister » une insuffisance latente, en puissance, réalisant ainsi par analogie avec les méthodes de l'exploration cardiaque « une insuffisance hépatique d'effort ».

4. Notion d'instantané hépatique.

L'importance du facteur « temps » est grande. En quelques heures, les processus morbides ou les pouvoirs de régénération peuvent modifier en plus ou en moins l'état fonctionnel de la glande ou ses troubles. D'où la notion d'épreuves simultanées « instantané hépatique » de M. Fiessinger.

5. Facteurs techniques.

Ces facteurs, surtout en expérimentation, rendent cette notion purement théorique: matériel, outillage, incompatibilités de toutes sortes surgissent dès que l'on essaye de la réaliser et font de cet « instantané » un procédé d'exception.

C. — CHOIX ET DISCUSSION DES MÉTHODES

1. Etudes générales sur le régime et la nutrition du cobaye.

Pour certains régimes alimentaires, on peut observer une « période d'adaptation » pendant laquelle le poids des animaux diminue; quand cette adaptation est faite, leur poids augmente, atteint ou dépasse le poids primitif.

Des cobayes, soumis au régime dit « équilibré » et se développant normalement, consomment par kilo d'animal et par 24 heures, 181 calories environ, la température ambiante étant de 17 à 18° C environ.

M. Durand, dans sa thèse dont nous rapportons ici les conclusions, a confirmé les observations de MM. Mouriquand, Leulier, Siméon et Finck au sujet du poids et de la survie des cobayes soumis à l'inanition partielle, équilibrée ou carencée.

L'influence de la température ambiante est considérable sur la survie et sur la nutrition des animaux en expérience.

Pour calculer la valeur nutritive d'un aliment, il faut tenir compte pour les aliments grossiers des herbivores, du travail de digestion et d'assimilation propre qui est loin d'être négligeable.

Il faudra multiplier la valeur nutritive brute par un coefficient convenable donné par les tables de Mallèvre pour avoir la valeur nutritive nette. La valeur calorifique sera ce dernier chiffre ou nombre d'unités nutritives $\times$ par 4cl (valeur calorifique de l'amidon (Wéry).

La quantité d'urine émise par le cobaye est fonction de la quantité d'eau contenue dans les aliments (V moyen 24 h. = 41 cc. 7).

L'urine du cobaye, comme celle des herbivores en général, est normalement alcaline ; elle devient acide dans l'inanition totale, alternativement alcaline et acide dans l'inanition partielle et dans les troubles de la nutrition (perte d'appétit, insuffisance du métabolisme azoté, etc.).

La quantité d'urée émise par un cobaye augmente dans l'inanition totale et diminue dans l'inanition partielle.

Comme tous les herbivores, le cobaye n'élimine normalement qu'une faible quantité d'ammoniaque urinaire. Quand l'urine s'acidifie, le taux d'ammoniaque n'augmente pas. Donc la production d'ammoniaque comme réaction défensive vis-à-vis de l'intoxication acide n'existe pas chez le cobaye (c'est ce qui en fait l'intérêt pour notre expérimentation).

Le rapport de Maillard-Lanzenberg, suivant la technique modifiée par Derrien-Clogne, baisse au cours de l'inanition, alors que l'urine s'acidifie. Il nous renseigne donc mal sur l'acidose chez le cobaye (mais elle n'intervient pas à notre point de vue expérimental). Ce rapport paraît indiquer que le cobaye inanitié possède un pouvoir uréogénique plus considérable qu'à l'état normal (cf. nos tableaux en fins de série. Avec appétit nul).

Normalement $N = 5,08$ (chiffre très voisin de 5,21 trouvé chez l'homme au régime végétarien (Yvon et Michel).

Cobaye normal (chiffres extrêmes de Durand) : 6,39-2,32.

Dans nos conditions expérimentales, régime du chenil, à la carotte (raisons exposées plus loin), nous avons observé des valeurs < 1 en règle générale.

Et une azotémie normale de 0 gr. 36 0/00 d'après Mme Randoin et Mlle Michaux, sensiblement 50 à 60 ‰ dans nos conditions expérimentales et par technique microanalytique Boivin.

2. Discussion.

Choix du cobaye : Justifié par de multiples avantages. Outre son prix de revient modique et son facile maniement, il présentait pour nous l'énorme supériorité d'avoir une ammoniogénèse rénale à peu près nulle. Ainsi que l'ont montré MM. Mouriquand et Leulier, ce processus décrit par Nash et Bénédicte n'existe pas chez le cobaye : c'est ainsi que dans l'inanition, alors même

que l'acidification des urines et l'abaissement de la R.A. témoignent d'une acidose importante, le taux de l'ammoniaque urinaire ne s'élève pas. Le coefficient de Maillard du cobaye est donc indépendant des modifications de l'équilibre acide-base.

Ce facteur de variation éliminé, disparaissent avec lui les critiques dressées contre le rapport de Maillard en particulier, dont les variations dans nos expériences peuvent être rapportées directement au déficit de l'uréogénèse hépatique.

Choix de nos méthodes : Pour recueillir dans de bonnes conditions l'urine de nos animaux, nous nous sommes servis de cages à métabolisme de V. Henriques dont nous avons adopté un modèle adapté à la taille du cobaye (travail musculaire nul.)

Dans ce dispositif, tous les excréta de l'animal en expérience sont reçus dans un entonnoir en verre ; l'urine, filtrée sur une couche de coton de verre, est recueillie dans un récipient gradué ; les matières fécales sont arrêtées par une fine toile métallique. L'appareil est galvanisé et tout entier saupoudré de fluorure de sodium et entretenu rigoureusement propre. Moyennant ces précautions, les urines sont obtenues non souillées et à l'abri de toute fermentation (en été, elles étaient mises en plus sous une couche de xylol).

— Comme régime alimentaire, les animaux recevaient en temps ordinaire la nourriture habituelle du chenil ; pendant les périodes de recueil de l'urine nous avons adopté, après divers essais, la carotte comme unique aliment ; elle a l'avantage d'être propre, de ne

pas donner — comme le fait, par exemple, le son — de déchets fermentescibles et surtout d'assurer une diurèse abondante.

— Le coefficient de Maillard a été établi classiquement suivant la formule $\text{Az formol}/\text{Az hypobromite}$. Pour la détermination du rapport azotémique ($\text{Az uréique}/\text{Az total non protéique}$), M. Labbé et F. Nepveux conseillent de doser l'urée par la méthode de Fosse au xanthidrol après défécation du sérum au réactif iodo-mercurique ; et l'azote total non protéique par la méthode de Kjeldahl après défécation à l'acide trichloracétique. Nous n'avons pu utiliser telle quelle cette technique, qui exige des quantités de sérum que le cobaye ne pouvait fournir. Nous avons donc recouru au procédé suivant : le sérum ayant été déféqué par le réactif iodo-mercurique, l'urée était dosée suivant la technique microanalytique de Boivin et, sur le même filtrat de défécation mercurielle, l'azote total non protéique titré par minéralisation sulfurique (Boivin) (1). Nous avons soigneusement comparé sur une série de sérums humains, les résultats obtenus dans la détermination de l'azote total non protéique après défécation mercurielle et après défécation trichloracétique ; il en résulte que l'écart est souvent nul entre les 2 dosages et ne dépasse jamais 5 %. La technique que nous avons suivie permet sur 2 cc. de sérum seulement d'établir le rapport azotémique (dosage acidimétrique de Pregl) sans microbalance. (Ces travaux ont été exécutés « en entier » au

(1) *Bull. Soc. Chimie biol.*, 1929, XI, p. 1395.

laboratoire de l'Ecole de santé sous la direction de M. Meersmam par M. Dorche J. Nous nous sommes borné à les rapporter ici).

Ainsi chez le cobaye sain, dans des conditions identiques à celles des périodes d'expérimentation, ces auteurs ont obtenu : [rapport de Maillard : — urée à hypobromite à l'uréomètre d'Yvon. — N ammoniacal (Ronchèse) N amino-ammoniacal (Sørensen-Mestrezat)].

N°	Nombre de mesures	V urinaire	Urée urinaire	NH ³ urinaire	Maillard
B33	10	52 cc.	0 gr. 37	traces	< 1
B34 ₁	10	37 cc.	»	»	< 1
B34 ₂	10	56 cc.	0 gr. 39	»	< 1
B35	10	56 cc.	0 gr. 37	»	< 1
B36	10	44 cc.	0 gr. 48	»	< 1

Dans les conditions d'expérience précitées, le cobaye normal n'excrète donc que des traces non dosables d'ammoniaque et son rapport de Maillard est < 1. Chez lui, l'uréogénèse approche donc de la perfection, puisque la presque totalité de l'azote urinaire est représentée par l'azote uréique.

La valeur moyenne du rapport azotémique oscille autour de 0,63, chiffre notablement supérieur à ceux obtenus chez l'homme (40 à 48 % d'après Labbé et Nepveux, 50 à 52 % d'après Laudat). Sans doute, ce fait est-il encore en rapport avec la plus grande perfection uréogénique chez le cobaye.

Voici les résultats des déterminations de MM. Meersseman et Dorche J., sur cobaye normal, qui nous ont été obligeamment communiqués :

N° cobayes	Urée sanguine	N total	N uréique	N résiduel	Rapport azotémique
K-0	0,57	0,42	0,26	0,16	0,61
X-1	0,48	0,38	0,22	0,16	0,58
X-2	0,48	0,35	0,22	0,13	0,62
X-3	0,60	0,40	0,28	0,12	0,70
6 cobayes					
(moyenne)	0,54	0,36	0,27	0,12	0,66
id.	0,65	0,47	0,30	0,17	0,64
id.	0,42	0,32	0,20	0,12	0,62

Choix de l'exploration du métabolisme azoté : Malgré la somme considérable de travaux déjà consacrés à ce point de vue et un peu même à cause des critiques qu'ils adressent aux coefficients d'exploration du métabolisme azoté : au Maillard en particulier, cette exploration, même isolée, n'est pas sans intérêt, quitte à en reprendre l'étude dans une vue d'ensemble sur l'insuffisance hépatique globale. Notre expérimentation supprimant la majeure partie des facteurs d'erreur qui entachent le Maillard en clinique, et le *contrôle histologique*, nous permettent ainsi de voir les processus que nous cachent en clinique ces facteurs d'erreur et que la méthode anatomo-clinique ne saurait ainsi saisir avec autant de rigueur, allant seulement à ces facteurs d'erreur

près — et ils sont considérables. Nous voyons ainsi mieux l'un des aspects du problème, le côté hépatique, le côté rénal est encore à élucider dans ses rapports avec le premier en clinique.

Choix des techniques histologiques. Leur but : essai de contrôle du parallélisme entre aspects lésionnels et attitudes fonctionnelles révélées comme dit ci-dessus.

a) *Techniques mitochondriales* : Regaud, hématoxyline au fer, de Heidenhain, fort grossissement (obj. 1/16, oc. 8); quelques imprégnations à l'argent ont été réalisées pour la réticuline. Ces techniques mitochondriales conviennent dans les lésions initiales ou dans les atteintes discrètes de nos séries.

b) *Techniques ordinaires* : la plupart des fixations ont été faites au Bouin, acétone; les colorations trichromes au : glychémalun-érythrosine-safran (Masson) montrant les détails lobulaires, topographiques à un grossissement moyen, dans les lésions massives, destructives, diffuses et profondes.

En outre, il a été réalisé des expériences au chlorure de manganèse, au cobalt, au chlorure d'ammonium et par des souches de spirochétose ictéo-hémorragique ou des souches plus ou moins virulentes de B. K., des injections d'extraits hépatiques, dont les résultats sont hors du cadre de cette étude mais se rapportent à l'insuffisance hépatique expérimentale. Ce qui montre la diversité des moyens d'investigation parmi lesquels un

choix s'impose pour les raisons ci-dessus exposées et pour la réalisation de notre travail ayant un but bien déterminé.

Choix des méthodes de réalisation d'insuffisance hépatique : Le choix de nos méthodes hépato-toxiques a été guidé par ce fait que le foie est un des organes les plus sensibles aux intoxications puisque agent pexique.

Il y a en effet un « cercle vicieux hépatique » dans les chocs anaphylactiques et les infections ou intoxications en général, touchant le foie et en modifiant les réactions de telle sorte que le foie malade favorise leur action. La méthode hépato-toxique, avec des toxiques de toxicité croissante, nous a paru réaliser une échelle (tétrachloréthane → chloroforme → phosphore) où les aspects fonctionnels et lésionnels pouvaient se révéler ainsi que les états intermédiaires avec assez de rigueur et de netteté.

CHAPITRE II

Protocoles d'Expériences

CHIMIE

A. — EXPLORATION DE LA FONCTION PROTEÏQUE DANS LE SANG ET DANS LES URINES

au cours des insuffisances hépatiques
à évolution subaiguë et aiguë par intoxication phosphorée.

a) *Intoxication phosphorée aiguë.* Elle a été réalisée par ingestion quotidienne à la pipette, de IV gouttes d'huile phosphorée à 1/100. Pour une première série d'animaux, nous avons laissé l'intoxication évoluer jusqu'à la mort spontanée, qui se produisit en général vers le sixième jour.

Les résultats obtenus, en ce qui concerne le coefficient de Maillard, sont consignés ci-dessous :

N ^{os} des cobayes	COEFFICIENT DE MAILLARD AU :								
	1 ^{er} j.	2 ^e j.	3 ^e j.	4 ^e j.	5 ^e j.	6 ^e j.	7 ^e j.	8 ^e j.	9 ^e j.
B34 ₁	<1	<1	<1	<1	<1	<1	3	47	mort
B37	<1	5,6	—	10	34,7	mort			
B96	—	—	—	—	4	mort			
C38	<1	0,7	1,9	<1	1,8	2	40,9	mort	
C73	—	<1	<1	1,4	14,4	mort			
C76	—	<1	0,6	2,2	13,8	mort			

Pour deux autres séries de cobayes, soumis à la même intoxication, à la même dose de IV gouttes d'huile phosphorée à 1 % par jour, il a été procédé de manière différente, en sacrifiant les animaux à intervalles réguliers, les uns après les autres.

Les tableaux ci-dessous consignent les résultats obtenus :

N ^{os}	Dose de toxique en gouttes	Maillard	Urée sang	N total	N urée	N résiduel	Rapport azotém.
C11	8	<1	0,27	0,22	0,13	0,09	0,59
C12	12	1,5	0,42	0,38	0,19	0,19	0,50
C13	16	1,5	0,57	0,55	0,26	0,29	0,47
C14	28	6,2	1,11	1,16	0,52	0,64	0,44
C47	12	2,8	0,60	0,56	0,28	0,28	0,50
C52	16	15,4	0,24	0,31	0,11	0,20	0,35
C60	16	37	0,36	0,74	0,17	0,57	0,46
C80	20	12,4	0,57	0,56	0,26	0,30	0,46

Pour la 1^{re} série de six animaux, trois ont été trouvés morts dans leur cage et le rapport azotémique n'a pu être déterminé chez eux. Les trois autres ont été saignés in extremis et les résultats des dosages sanguins sont consignés ci-dessous.

N ^{os} des cobayes	Urée sang	N total	N uréique	N résiduel	Rapport azotémique
C38	0,57	0,81	0,26	0,55	0,32
C73	0,30	0,51	0,14	0,37	0,27
C76	1,23	1,04	0,57	0,47	0,54

L'examen de ces tableaux montre :

1°) Qu'en règle générale, le coefficient de Maillard demeure à peu près invariable pendant les premiers jours de l'intoxication expérimentale et qu'il s'élève, brusquement et dans des proportions parfois considérables, à la période terminale.

Le début de l'ascension se situe assez régulièrement, l'avant-veille de la mort.

2°) Que le rapport azotémique s'abaisse, cet abaissement paraissant être surtout fonction de l'élévation notable de l'azote résiduel. Il est à remarquer, en effet, que le chiffre de l'urée sanguine, parfois diminué est assez souvent normal, et dans deux cas très élevé (1,11 et 1,23).

L'azotémie du cobaye normal étant 0 gr. 36 %₀ d'après Mme Randoin et Mlle Michaux (C. R. Acad. Sciences. 1925, t. CLXXX, p. 1067).

Cette élévation doit être vraisemblablement attribuée pour une part, à l'autolyse tissulaire attestée par l'amaigrissement toujours important des cobayes ; pour une autre part, à l'existence concomitante d'une insuffisance rénale. Mais, même dans cette éventualité, la proportion d'azote non uréifiée demeure supérieure à la normale et le rapport azotémique s'abaisse plus ou moins.

Bien qu'« en partie » camouflée par l'insuffisance rénale, l'insuffisance hépatique n'en conserve pas moins ses traits caractéristiques.

Comme autres manifestations de l'intoxication phosphorée aiguë, on peut noter : l'acidification progressive de l'urine — l'existence presque constante à la période de déficit global terminal, d'une bilirubinémie décelable par la réaction de Grimbert — les hématuries — l'amaigrissement important et rapidement progressif.

b) *Intoxication phosphorée subaiguë*. Elle a été réalisée chez nos animaux à l'aide de doses variables d'huile phosphorée : II gouttes, un jour sur deux ; IV gouttes un jour sur deux ; II ou III gouttes par jour. Dans ces conditions d'expérience, la survie est beaucoup plus longue que précédemment. Elle a varié de 44 à 138 jours et la dose totale d'huile phosphorée ingérée a oscillé entre 88 et 280 gouttes.

Le coefficient de Maillard, dans ces séries, s'est accru beaucoup plus lentement et a atteint des chiffres beaucoup moins élevés que dans les séries soumises à l'intoxication aiguë.

Sa valeur moyenne, lors de la mort, varie de 3 à 5 et nous avons même, chez deux animaux soumis à une intoxication particulièrement ménagée, observé le jour même de la mort un rapport de Maillard encore inférieur à l'unité.

Le rapport azotémique n'a pu être déterminé que chez un seul des animaux de cette série, dont l'intoxication avait d'ailleurs été relativement plus rapide.

Le chiffre trouvé a été de 0,30 correspondant à une urée sanguine de 0,37 et à un azote résiduel de 0,39.

Nous exposerons plus loin, les résultats d'examen histologiques du foie (et reins) de nos cobayes et nous tenterons une confrontation des constatations histologiques et physiopathologiques, en vue d'établir un parallélisme qui ferait peut-être d'un test fonctionnel un critère lésionnel ? Nous mentionnons les résultats obtenus dans ces séries subaiguës par huile phosphorée à 1 %, seuls les résultats vraiment démonstratifs sont rapportés au cours de la longue période d'intoxication, (résultats des analyses d'urines).

Cobaye B74.

Dates :	Poids en gr.	Vol. urine en cc.	Urée urines	Maillard	Sels NH ⁴ en gr.	Réaction urines
23-11-32	540	20	0,87	<1	0 gr. 10	alc.
6-12-32	540	9	6 ‰	<1	traces	alc.
21-12-32	587	10	10 ‰	<1	traces	alc.

(accessoirement : Grimbert, constamment 0).

A reçu II gouttes d'huile phosphorée les lundi, mer-

credi, vendredi, soit 6 gouttes par semaine depuis le 23 septembre. Meurt le 26 décembre.

Cobaye B75.

Dans les mêmes conditions (6 gouttes par semaine). Meurt le 28 décembre. Mis en expérience le 23 septembre.

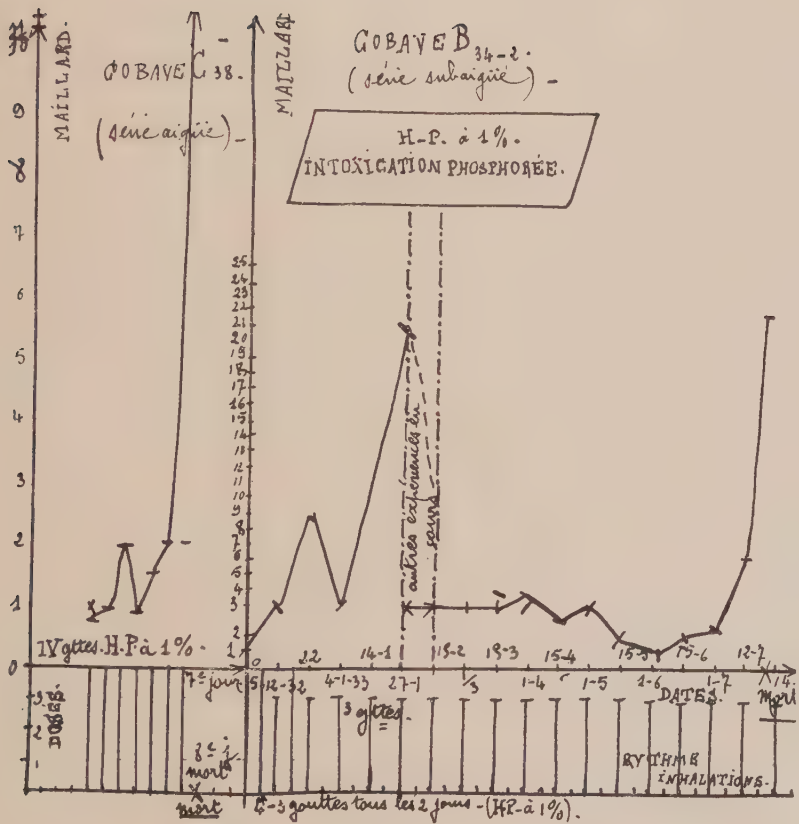
Dates :	Poids en gr.	Vol. urine en cc.	Urée urines	Maillard	Sels NH ⁴ en gr.	Réaction urines
23-11-32	545	15	6 ‰	<1	0	alc.
3-12-32	540	15	18 ‰	<1	0	alc.
6-12-32	545	3	18 ‰	<1	traces?	acide (peu)
28-12-32	—	—	20 ‰	<1	0	acide

(accessoirement : Albumine, Grimbert; constamment 0).

Cobaye B53.

Reçoit depuis le 4 août 1932, 2 gouttes d'huile phosphorée à 1 % par jour. (Albumine, Grimbert : 0).

Dates :	Poids en gr.	Vol. urine en cc.	Urée urines	Maillard	Sels NH ⁴ en gr.	Réaction urines
10-11-32	720	10	8 ‰	<1	0	alc.
20-11-32	—	—	16 ‰	1,5	0,14	alc.
3-12-32	—	—	8,75 ‰	2,1	0,10	alc.
6-12-32	—	15	9,20 ‰	1,5	2,08	alc.
19-12-32	850					
20-12-32	accouche de cobayes morts-nés.					
20-12-32	520	l'animal meurt, dans urines prélevées dans la vessie, on note :				
			31,5 ‰	3	0,55	acide



Dates	Observations	Poids	Vol. urine	Urée urin.	Maillard	sels NH ⁴	Alb.	Grimbert	Réaction
<i>Cobaye B34.</i>									
5-12-32	50 gr. de carottes pendant les 20 h. de mise en expérience. Appétit normal. Reçoit tous les 2 jours III g. H.P. à 1 %.	792	31	0,81	1,2	0,0038	0	0	alc.+
22-12-32		750	24	0,36	3,2	0,014	0	0	neutre
4-1-33		722	17	0,88	8,8	0,044	0	0	alc.+
13-1-33			20	0,36	3	0,010	0	0	+
15-1-33			12	0,44	9	0,020	0		++
21-1-33		860	24	dosage ds 1cc.5 0,048	4,8	ds 1cc.5 0,0013	0	0	+
27-1-33	Appétit diminuée.		8	dosage ds 1cc. 0,11	20	ds 1cc. 0,012	0	0	++
2-2-33	à jeun		6	0,30	0,9	0,0014	0	0	+
3-2+20 h. exp.	ammoniurie provoquée X gttes acétate NH ⁴ 1/5	810	7	0,42	0,8	0,002	0	0	acide
6-2-33	à jeun		1,5	0,23	0,9	0,0014	0	0	alc.+
8-2+20 h. exp.	X gttes acétate NH ⁴ 1/2	800	7	0,28	1,1	0,0015	0	0	+
mars 33	Valeurs moyennes	845	40	0,40	const.	traces	0	0	alc.+
1-7-33			5	0,21	0,9	0,01	0	0	alc.
9-7-33			6	0,48	1,1	0,0031	traces	léger	+
12-7-33			18	0,22	<1	0,0279	traces	0	+
14-7-33	Mort.	675	5,2	0,07	22,3	0,0098	traces	0	+
<i>Cobaye B35.</i>									
5-12-32	Appétit subit. des exacerbations.	750	10	0,29	1,5	0,0041	0	0	alc.+ +
15-1-33			20	0,60	10	0,034	0	0	++
6-4-33		790	40	0,45	<2	traces			
11-5-33	Appétit diminue progressiv.	840	75	0,53	<1	traces			
25-5-33			6	0,19	20	0,02	traces	0	acide
27-5-33	Mort. A reçu IV gttes H.P. par j. pendant le dernier mois, et IV gttes tous les 2 jours les mois antérieurs alternées avec X gttes acétate NH ⁴ au 1/5 ou au 1/2.	770	1,5	0,04	18,6	0,0046	0	0	acide
<i>Cobaye B36.</i>									
5-12-32	L'absence de fluoration de la cage a peu influé sur le Maillard lors des 3 essais effectués au cours de cette série ainsi que sur l'ammoniurie.	675	17	0,54	1	0,029	0	0	alc.++
19-12-32		757			<1 const.		0	0	acide
juin 33	Valeurs moyennes. A eu du 5-12-32 au 1 ^{er} juillet III g. H.P. tous les 2 jours. III g. par jour à partir du 1 ^{er} -7.	750	20	0,050	<1	traces	0	0	alc.+
13-7-33		765	1,7	0,051	11,3	0,0032	0	0	acide
15-7-33					5,7		0	0	"
7-9-33	Mort. Après 153 g. H.P. au total.	590	2,3	0,09	1,3	0,0071	traces	0	alc.

Dates	Doses toxiques et aliments	Poids	Vol. urine	Urée urin. en 24 h.	Mailard	sels NH ⁴ en 24 h.	Réaction	Alb.	Grimbert	Observations
<i>Cobaye B33.</i>										
en gr. en cc.										
5 12 32	II gttes H.P. 1/0	671	33		2	0,0066	alc.++	0	0	appétit normal.
7-12	"		42	0,52	1,3	0,0040	alc.+	0	0	
19-12	"	682	20	0,58	4,6	0,015	neutre	0	0	
8-1-33	"		10	0,25	12,4	0,017	alc.+	0	0	
13-1	"		8	0,27	8,5	0,013	alc.	0	0	
15-1	"		5	0,19	16	0,015	"	"	"	
18-1	"		22	0,37	21	0,045	"	"	"	
				dosage ds lcc.		dosage ds lcc.				
20-1	toxique ing. à 16 h.		6	0,034	4,4	0,007				urines de 16 à 9 h.
21-1			1	0,035	4,4	0,0008				urines de 9 à 16 h.
2-2		715	1,5	0,075	0,6	0,0008	alc.	0	0	urine recueillie, le cobaye à jeun, la cage propre.
3-2	X gttes acétate NH ⁴ au 1/5	690	3	0,21	0,9	0,001	acide+	0	0	urine des 20 heu- res d'expérience.
6-2			n'a pas uriné.							
8-2			5	0,17	1	0,0008	alc.	"	"	à jeun.
12-2	X gttes acétate NH ⁴ à 1/2		80	0,26	0,9	0,0013	alc.	"	"	le cobaye à des carottes, seul ali- ment des 20 h. d'exp.: 50 gr.
13-2	X gttes acétate NH ⁴ à 1/2		60	0,48	1,1	0,0031	"	"	"	mêmes conditions sans nett. cage.
16-2	50 gr. carottes X gttes acétate NH ⁴ à 1/2	775	75	0,38	0,5	0,0013	"	"	"	mêmes conditions sauf cage propre.
mars	II gttes tous les 2 j. + exp. d'ammon.									topinambours n'influent pas sur les coefficients uri- naires par rapp. aux carottes.
avril	X gttes acétate NH ⁴ 795 au 1/5 70 gr. carottes									
mai	II gttes par jour									betteraves colo- rant urines rouge brique, dosage de- vient imprécis mê- me après dilution.
13-5		790	85	0,64	<1	0				appétit diminue progressivement.
juin et	II gttes tous						acide léger.			
juillet	les 4 jours									
							léger.			
25-7		540	10	0,40	1,2	0,0028	acide	"	+	appétit nul.
27-7			2	0,09	2,06	0,0011	alc.	"	+	
28-7			1	0,68	1,7					
30-7			0,9	0,15	0,84	0,007				mort

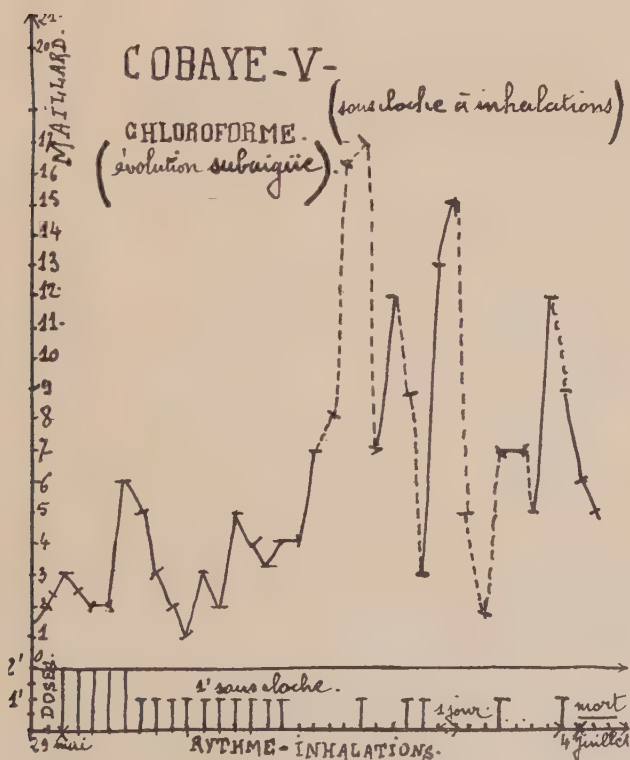
b) *Séries subaiguës*. Nous reproduisons ici l'opposition entre les évolutions aiguës et suraiguës en mettant en regard ces deux relevés d'expériences.

Cobaye 5.

Dates	Vol.	Urée	NH ⁴	Maillard	Urob.	R.	Inhalations (sous cloche)
29 mai	89	5,62	0,105	3,2	0	alc.	
30 mai	101	4,50	0,0528	2,06	0	—	1 ^e , 2 min.
31 mai	80	4,50	—	—	0	—	2 ^e , 2'
1 ^{er} juin	80	3,62	0,105	5,1	0	—	3 ^e , 2'
2 juin	32	8,75	0,246	5	0	—	4 ^e , 2'
3 juin	61	6,25	0,44	2,41	0	—	5 ^e , 1'
4 juin	61	6,25	0,44	2,41	0	—	6 ^e , 1'
5 juin	29	6,75	0,105	2,7	0	—	7 ^e , 1'
6 juin	25	6,75	0,105	2,7	0	—	9 ^e , 1'
7 juin	56	12	0,088	1,3	0	—	10 ^e , 1'
8 juin	36	8	0,140	3,1	0	—	11 ^e , 1'
9 juin	81	8,75	0,105	2,12	0	—	12 ^e , 1'
10 juin	88	4,50	0,123	4,8	0	—	13 ^e , 1'
11 juin	46	9,50	0,246	4,7	0	—	14 ^e , 1'
12 juin	75	3,75	0,088	4,1	0	—	15 ^e , 1'
13 juin	53	3,50	0,176	6,2	0	—	
14 juin	79	5	0,176	7,3	0	—	
15 juin	66	4,25	0,282	16,5	0	—	
16 juin	65	6,875	0,668	17	0	—	
17 juin	38	3,75	0,158	7,44	0	—	16 ^e , 1'
18 juin	121	3,75	0,246	11,5	0	—	
19 juin	109	4,75	0,228	8,4	0	—	
20 juin	50	10,5	0,211	3,5	0	—	17 ^e , 1'
21 juin	51	2,50	0,158	11,169	0	—	18 ^e , 1'
22 juin	81	douteux					
23 juin	résultats douteux ?						
24 juin	51	3,25	0,264	14,3	0	—	
25 juin	55	3	0,088	5,1	0	—	
26 juin	9	4,5	0,0704	2,5	0	—	
27 juin	60	5	0,123	6,2	0	—	19 ^e , 1'

Dates	Vol.	Urée	NH ⁴	Maillard	Urob.	R.	Inhalations (sous cloche)
28 juin	56	5	0,123	6,2	0	—	
29 juin	58	3,75	0,138	5	0	—	
30 juin	115	3,75	0,158	11,16	0	—	
1 ^{er} juillet	80	2,50	0,153	9,6	0	—	20 ^e , 1'
2 juillet	64	2,25	0,0814	6,02	0	—	
3 juillet	60	2,50	0,0884	6,2	0	—	
4 juillet	64						

Mort.



Le cobaye 6 a fait une évolution qu'il serait fastidieux de reproduire in extenso, dans toute son analogie avec les séries que nous reproduisons.

— Il a évolué du 5 juin au 9 juillet, date à laquelle il a été sacrifié.

— Son rapport de Maillard a présenté des oscillations où se retrouvent tous les caractères de la courbe cobaye 5, et du tableau correspondant. Un résultat paradoxal à 44 a été enregistré même après plusieurs vérifications ainsi que des oscillations jusqu'à 25,9 et à 35,4 amorties aussitôt par la suppression des mises sous cloche d'inhalation ou par la diminution de leur durée, ou par leur intensité dans un temps déterminé.

— Le rapport de Maillard réagit fidèlement selon toutes ces gammes de variations, ainsi que l'ammoniaque urinaire qui ne subit pas cependant des clochers parallèles.

— La diurèse a été ici assez constante entre 60 et 96 cc. par 24 heures.

— L'urée est allée de 5 à 13,75.

— Réaction constamment alcaline des urines.

— Jamais traces d'albumine ni d'urobiline.

— Amaigrissement peu considérable.

— A noter qu'en fin d'expériences, comme cela se retrouve d'ailleurs dans certains cas avec le phosphore et même avec le tétrachloréthane — dans les séries subaiguës en particulier — le rapport de Maillard était voisin de l'unité. (Le jour même de la mort et baissant les jours précédents dans le cas de mort spontanée.)

Nous reviendrons plus loin sur ce fait que reproduisent aussi nos courbes pour le chloroforme et le tétrachloréthane et essayerons d'en donner une interprétation.

Cobaye 7.

Les tableaux précédents (5 et 6) ont donné une idée de l'allure des variations ; nous ne reproduisons ici que les points intéressants.

Dates	Vol.	Urée	NH ⁴	Maillard	Urob.	R.	Inhalations (sous cloche)
5 juin	77	4,50	0,123	4,8	0	alc.	1°, 2 min.
6 juin	57	9,50	0,088	1,63	0	—	2°, 1 $\frac{1}{2}$
7 juin	74	5	0,14	4,96	0	—	3°, 1 $\frac{1}{2}$
8 juin	59	6,75	0,088	2,3	0	—	
9 juin	59	7	0,246	6,2	0	—	4°, 1'
11/12	93	6,75	0,510	13,3?	0	—	5°, 1'
13 juin	43	4	0,475	21	0	—	6°, 1'
14 juin	47	5,5	0,352	11,3	0	—	7°, 1'
16 juin	61	4,50	0,14	7,1	0	—	8°, 1'
24 juin	71	3,75	0,158	7,44	0	—	9°, 1'
25 juin	71	3	0,123	7,24	0	—	10°, 1'
26 juin	}	résultats douteux					12°, 1'
27 juin							11°, $\frac{1}{2}$
28 juin	27	5	0,584	19,85	0	—	13°, 1'
29 juin	47	7	0,105	2,6	0	—	14°, 1'
30 juin	62	3,25	0,088	6	0	—	15°, 1'
4 juillet	45	4	0,176	7,7	0	—	16°, 1'
6 juillet	36	6,875	0,328	8,1	0	—	17°, 1'
9 juillet	23	11,25	résult. douteux (putréfaction)				18°, 1'

Le cobaye est sacrifié.

**C. — EXPLORATION DE LA FONCTION PROTÉIQUE
PAR LES URINES**

**au cours des insuffisances hépatiques
à évolution aiguë et subaiguë
par intoxication due au tétrachloréthane.**

a) *Evolutions aiguës :*

Cobaye 2.

Vol.	Urée	NH ⁴	Maillard	Urob.	Inhalations (sous cloche)
42	8,125	0,282	6,1	0	
59	6,875	0,211	5,4	0	
65	8	0,14	3,1	0	
70	7,75	0,0528	1,2	0	
64	5,75	0,088	2,7	0	1 ^e , 15'
60	10	0,228	3,72	0	2 ^e , id.
65	6,25	0,0704	2	0	3 ^e , id.
94	4,625	0,123	4,7	0	4 ^e , id.
110	3,50	0,0616	3,1	0	5 ^e , id.
11	2	0,0704	6,2	0	

Urines acides et *mort* après la 3^e inhalation.

Cobaye 4.

Vol.	Urée	NH ⁴	Maillard	Urob.	Inhalations (sous cloche)
13	22,5	0,341	3,03	0	
74	8,25	0,405	8,63	0	
44	13	0,310	6,92	0	
25	14,50	0,0526	0,64	0	
40	12	0,088	1,29	0	1 ^e , 15'
82	8,25	0,0704	1,50	0	2 ^e , id.
115	4,75	0,105	3,9	0	3 ^e , id.
85	6,25	0,123	3,47	0	4 ^e , id.
88	5	0,0616	2,17	0	5 ^e , id.
6	8	0,0704	1,55	0	

Urines acides, *meurt* après sa 5^e inhalation.

Le cobaye 7, le cobaye 8 meurent : l'un, en 19 jours (4 au 23 avril), avec un rapport de Maillard à 4,13, après 7 inhalations de 15 minutes et 7 de 20 minutes. Ascension jusqu'à 21,9, le 19 avril. Jamais d'urobiline.

L'autre, du 1^{er} au 22 avril, meurt avec un rapport de Maillard à 38, avec assez peu de variations. A eu 11 inhalations de 15 minutes et 4 de 20 minutes.

Nous ne reproduisons pas in extenso les tableaux qu'il serait fastidieux de transcrire ; on voit ci-dessus l'allure générale de l'action toxique.

Le cobaye 9, du 24 avril au 9 mai, a eu 14 inhalations de 20 minutes. Jamais d'urobiline, peu de variations brusques, ascension progressive à 12,41, 19,8 et 6,8 le jour de la mort (lés 2 jours précédents, 12,41 et 19,8). Notons ici encore, une baisse le jour de la mort. Amaigrissement peu considérable de 470 à 460 gr.

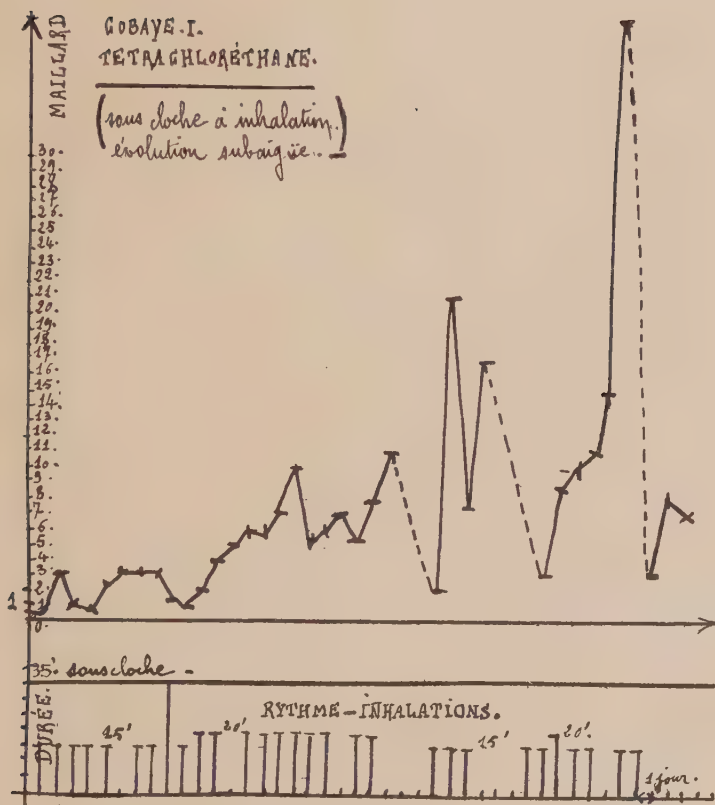
b) *Evolutions subaiguës :*

Cobaye 1.

Nous reproduisons ce tableau in extenso pour donner une vue d'ensemble de la conduite des expériences.

Vol.	Urée	NH ⁴	Maillard	Urob.	Inhalations (sous cloche)
62	17,50	0,0704	1,08	0	
85	8	0,14	3,1	0	
75	6,75	0,114	3,5	0	
86	5,625	0,0528	1,65	0	
70	8,25	0,0704	1,50	0	
103	4,375	0,0704	2,8	0	1 ^e , 15'
70	7,75	0,0528	1,2	0	2 ^e , id.
49	11,50	0,0704	1,08	0	3 ^e , id.
89	4,75	0,0616	2,28	0	4 ^e , id.
62	4	0,0616	2,71	0	5 ^e , id.
87	4				repos
52	5,25	0,0792	2,66	0	6 ^e , 15'
78	7,50	0,0704	1,65	0	7 ^e , id.
77	8	0,0616	1,35	0	3 ^e , 35'
80	7	0,0792	2,35	0	9 ^e , 15'
57	5,125	0,123	4,43	0	10 ^e , 20'
63	8,25	0,281	6,01	0	11 ^e , id.
70	6				repos
72	7	0,246	6,2	0	12 ^e , 20'
86	5,375	0,228	7,4	0	13 ^e , id.
53	5	0,282	9,42	0	14 ^e , id.
60	6,25	0,193	6	0	15 ^e , id.
58	2,25	0,088	6,88	0	16 ^e , id.
83	7,75	0,246	5,60	0	17 ^e , id.
63					repos
58	4,375	0,158	6,30	0	18 ^e , 20'
65	4,75	0,282	10,9	0	19 ^e , id.
66	4,32	0,327	10,9 ?	0	20 ^e , id.

Devenu 5 (le 4 avril).



Le cobaye 3 a fait une évolution à peu près semblable quant au rapport de Maillard, sans amaigrissement, pas d'urobiline; sa diurèse varie peu.

Ce rythme des inhalations a été le même que pour le cobaye 1 ; son rapport de Maillard est monté régulièrement à 13 et 17,1, en 30 jours.

Le cobaye 5 est mort en 31 jours (4 avril-6 mai) ; fortes variations de diurèse entre 51 et 145, capricieusement réparties. L'urée varie irrégulièrement, le rapport de Maillard subit aussi de grandes irrégularités, 2,35 à 16,75, réparties surtout à l'origine de la mise en expérience ; baisse assez régulièrement jusqu'à 5 le jour de la mort. Au début même de l'intoxication, a présenté des traces d'urobiline (déficit global d'emblée sans asynergie fonctionnelle prémonitoire).

A eu des inhalations continues : 7 de 15 minutes, 10 de 20 minutes et 10 de 30 minutes, en séries consécutives.

Amaigrissement peu notable.

Cobaye 6 : Du 4 avril au 16 mai, date à laquelle il est sacrifié, a présenté de fortes variations de diurèse, 22 à 19, irrégulièrement réparties.

L'urée varie aussi beaucoup, 3 à 20, très irrégulièrement.

Le rapport de Maillard, le jour de la dernière inhalation, est monté à 24,8. Quelques jours avant (chiffre douteux). Mais plusieurs fois a eu des clochers à 11, 12,41, 14,06, etc..., irrégulièrement répartis. Traces

d'urobiline déjà au milieu de la période d'expérimentation. A eu 33 inhalations continues : 8 de 15 minutes, 8 de 20 minutes, et 17 de 30 minutes. Amaigrissement faible.

Cobaye 10 : Du 24 avril au 12 mai, date à laquelle il est sacrifié : amaigrissement considérable (530-385 gr.). Son rapport de Maillard est monté le dernier jour à 17,4 après avoir plusieurs fois atteint et même dépassé 21,7, ce chiffre-là a été atteint par clochers irréguliers.

D'où : clochers irréguliers sur l'urée et l'ammoniaque urinaires. Diurèse varie beaucoup et avec les mêmes irrégularités que les coefficients d'exploration urinaire. Jamais d'urobiline. A eu 15 inhalations continues de 20 minutes.

Examen du sang : Nous ne rapportons que ces résultats, nos analyses ayant surtout été faites dans les urines, pour les raisons déjà exposées.

1° Azote total non protéique...	0,38 ‰
2° Azote urée	0,25
3° Urée	0,54 ‰
4° Azote résiduel	0,13
Rapport azotémique	0,65

CYTOLOGIE

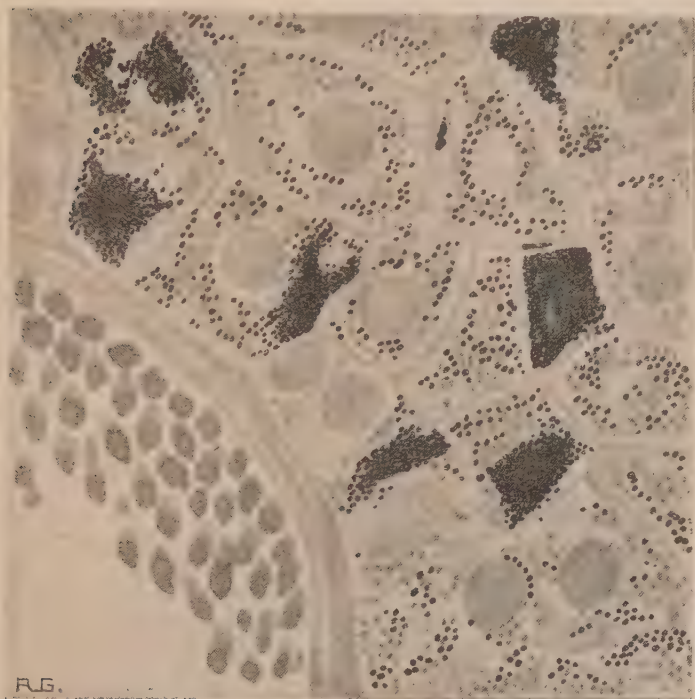
A. — EXPÉRIENCES D'INTOXICATION AU TÉTRACHLORÉTHANE

Elles représentent le bas de l'échelle dans les évaluations toxiques : le côté fonctionnel. Le foie surmené est parfois si peu lésé qu'au point de vue fonctionnel — nous l'avons vu sur les courbes — la suppression du toxique ramène la fonction dans l'ordre. Aussi, il est du domaine des techniques cellulaires d'apprécier des lésions initiales et intimes dans un lobule où topographiquement tout reste « en apparence » normal et en place si on se contente d'une vue globale à un faible grossissement et par des méthodes de coloration usuelle.

Au point de vue macroscopique : Pas de modifications apparentes, autres qu'une congestion plus ou moins marquée de l'organe.

Au point de vue microscopique : Les coupes à une coloration trichrome usuelle de Masson (hématéine-érythro-sine-safran) montrent, comme anomalie principale, une congestion capillaire et vasculaire très intense; d'autant plus accusée semble-t-il, que l'intoxication a évolué d'une manière plus aiguë. Bien que diffuse, cette con-

gestion prédomine assez nettement, surtout dans certaines préparations, au niveau des régions centro-lobulaires.



Fixation au Regaud.

Coloration par hématoxyline au fer de Heidenhain.

Les travées cellulaires sont plus ou moins aplaties et écartées par la turgescence des capillaires intra-trabéculaires. Les limites cellulaires sont nettement apparentes. L'aspect des cellules est variable suivant les cas, mais ne s'écarte guère de ce que l'on peut ren-

contrer chez le cobaye normal : plages de cellules claires et de cellules sombres en proportions variables et sans systématisation topographique nette. Les zones claires étant, suivant les préparations, à prédominance tantôt périportale tantôt périsushépatique. Le cytoplasme renferme d'assez nombreux grains pigmentaires jaunâtres, d'origine vraisemblablement hématique.

Il n'y a pas trace d'infiltration cellulaire au niveau des espaces porto-biliaires ; sauf, très discrète d'ailleurs, chez un animal mort au 65^e jour de l'intoxication (cobaye 5).

— Le Regaud fait, au contraire, apparaître des lésions mitochondriales » évidentes, encore que relativement peu avancées. Elles consistent tout d'abord en une multiplication anormale des éléments du chondriome, dont la cellule ainsi a été littéralement bourrée ; à un degré de plus, la substance sidérophile diffuse dans tout le cytoplasme qu'elle teinte uniformément, révélant l'aspect classique d'homogénéisation. La répartition des lésions mitochondriales présente quelques particularités : elles montrent tout d'abord une prédominance périportale assez nette ; mais même à ce niveau les lésions n'atteignent qu'un nombre relativement restreint de cellules que séparent des éléments demeurés sains. Par ailleurs, les lésions ne touchent pas d'une manière égale l'ensemble du parenchyme hépatique, mais sont plus accusées au niveau de certains lobules. Notons enfin que le chondriome, en tant qu'appareil élaborateur, protoplasma hautement différencié, se présente sous divers aspects connus de repos ou d'activité correspondant aux variations des tests biologiques qui

extériorisent plus ou moins fidèlement ces surmenages cellulaires.

B. — EXPÉRIENCES D'INTOXICATION CHLOROFORMÉE

Elles réalisent un degré de plus dans l'échelle de toxicité que nous avons adoptée. C'est l'étape intermédiaire entre les attitudes fonctionnelles et les aspects lésionnels.

Au point de vue macroscopique : Les mêmes constatations que ci-dessus : congestion, sans plus.

Au point de vue microscopique : Les colorations à l'hémalun-érythrosine-safran montrent des aspects assez comparables aux précédents : vaso-dilatation intense des sinusoides et des vaisseaux de plus gros calibre. Les cellules hépatiques, inégalement réparties en plages claires et en plages sombres. Il est à noter cependant que plusieurs préparations montrent des lésions discrètes de cyto-stéato-nécrose, à localisation le plus souvent périportale, mais fréquemment périsushépatique.

Ici non plus, aucune infiltration cellulaire appréciable des espaces porto-biliaires (cellules de Kupffer).

— Le Regaud montre l'existence de lésions mitochondriales un peu plus accusées que dans la série tétrachloréthane. Les aspects de surcharge mitochondriale et d'homogénéisation sont plus nombreux, et, au niveau

de quelques cellules, dont la chondriolyse est d'ailleurs presque complète, les éléments cellulaires ne renferment



Fixation au Regaud.

Coloration par hématoxyline ferrique de Heidenhain.

plus que quelques plastes volumineux. On retrouve ici encore la prédilection périportale des lésions mitochondriales et l'inégale atteinte des différents lobules.

C. — EXPÉRIENCES D'INTOXICATION PHOSPHORÉE

Ici, nous sommes au haut de l'échelle de toxicité. Nous entrons dans les « lésions » diffuses, profondes, destructives et partant irrémédiables à tel point que la perturbation fonctionnelle, qui les extériorise avec un parallélisme assez satisfaisant dans le domaine biologique, est irrémédiable, définitive, et ne saurait cesser avec l'interruption de l'agent toxique comme cesse ou s'améliore un surmenage passager ou une lésion discrète et non destructive.

Au point de vue macroscopique : D'emblée, lésions très accusées : foie jaune, pâle, très friable ; aspect caractéristique de dégénérescence graisseuse.

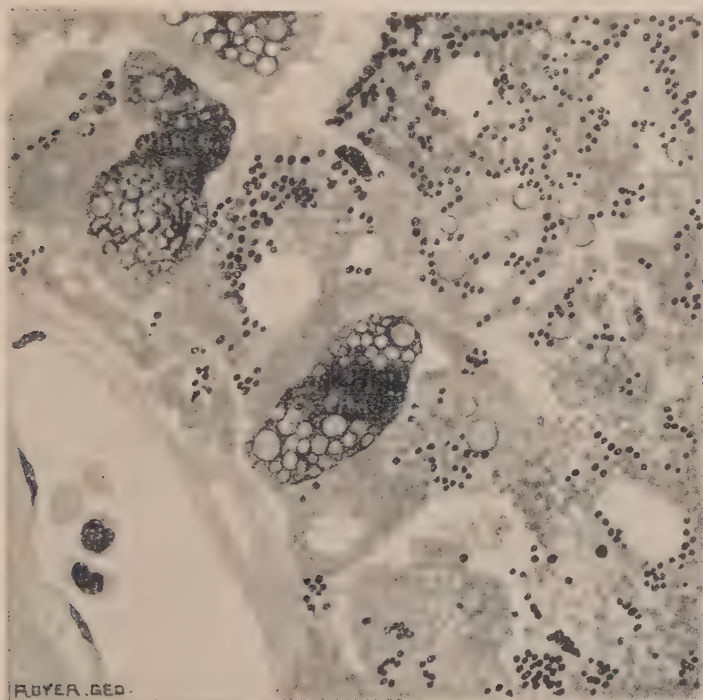
Au point de vue microscopique : Les colorations topographiques (hémalun-érythrosine-safran) (trichromes divers) montrent des lésions très importantes maintenant, de cyto-stéato-nécrose plus ou moins étendue, et centrées par les espaces porto-biliaires. La plupart des préparations montrent ainsi une alternance plus ou moins régulière de zones claires périportales et de zones sombres périsushépatiques : dans les zones claires, on remarque assez souvent l'existence de cellules isolées ou groupées en petits îlots et qui tranchent par leur aspect compact et leur coloration intense : éléments en voie de dégénérescence.

D'une manière générale, les limites cellulaires apparaissent assez imprécises : souvent les noyaux sont mal colorés, très pâles, entourés d'une membrane nucléaire, sinueuse, comme rétractée, plissée et trop grande. En dehors des lésions cellulaires, qu'il est aisé de voir même aux colorations courantes, on constate l'existence de congestions capillaires et vasculaires intenses; et surtout ici, d'une légère infiltration des espaces portobiliaires par des éléments mononucléaires à type histio et lymphocytaire.

— Au Regaud, les lésions du chondriome apparaissent très importantes. Les aspects de surcharge mitochondriale, d'homogénéisation sont très nombreux; très nombreux aussi les éléments en train de mourir, en chondriolyse complète et d'où toute sidérophilie a disparu. Ces modifications du chondriome coexistent avec une surcharge adipeuse souvent considérable et donnant l'aspect vacuolaire tranchant sur le fond noir des cellules homogénéisées et particulièrement typique. Assez fréquemment aussi, le contour des vésicules adipeuses est souligné par un anneau de substance sidérophile qui a subi une margination. Enfin, de nombreux noyaux sont en pycnose et le flou des contours cellulaires apparaît nettement et supprime tout aspect trabéculaire caractéristique du foie.

Dans l'ensemble, les lésions mitochondriales sont infiniment plus diffuses que dans les deux séries d'intoxications précédentes : à telle enseigne, qu'il est difficile de leur assigner une prédilection topographique : il semble cependant, au moins dans certaines préparations, que les régions périportales et périshépati-

ques seraient plus touchées que les zones de fonctionnement intermédiaire. Mais la chose est toute relative. Malgré cette dispersion des lésions, on n'en retrouve



Fixation au Regaud.
Coloration par hématoxyline ferrique de Heidenhain.

pas moins l'inégalité d'atteinte suivant les lobules. Il est même frappant de remarquer qu'en certains points le chondriome présente des signes d'une très grande activité, avec des éléments en massue, en goutte d'eau, des plastes volumineux, formés ou en larmes bata-

viques. Par ailleurs, même dans les zones les plus touchées, on trouve toujours quelques éléments restés sains voisinant avec des cellules mortes ou plus ou moins gravement lésées.

Si, de ces constatations rapidement résumées, on rapproche l'aperçu général des troubles de l'uréogénèse au cours des mêmes intoxications, il semble qu'on puisse formuler dès maintenant et sous réserve de recherches ultérieures, les conclusions suivantes :

1°) Sans que l'on puisse, bien entendu, parler d'un rapport mathématique liant des phénomènes biologiques, il paraît y avoir un certain parallélisme entre le « degré » des lésions cellulaires et particulièrement mitochondriales d'une part, considérées comme appareil élaborateur et de mise en réserve, pexique et sélectif, et d'autre part, l'importance et le caractère définitif des troubles uréogéniques qui les extériorisent.

2°) Il est nécessaire, pour obtenir chez le cobaye des troubles importants et surtout un déficit irrémédiable de l'uréogénèse, de produire des lésions graves, profondes, diffuses, destructives des cellules hépatiques.

3°) La diffusion des lésions paraît au moins aussi considérable que leur gravité intrinsèque.

CHAPITRE III

Appréciation critique des résultats

A la lumière des faits que nous rapportons, il nous a paru intéressant, sur les conseils de notre Maître, de rapporter ici une sorte de justification de nos résultats, dans l'esprit très critique qui doit s'attacher à l'étude des phénomènes biologiques où tout se passe comme si..., ou semble se passer comme si..., et avec le facteur de transposition de l'expérimentation aux réalités de la clinique.

Ce facteur de transposition, bien qu'entachant d'erreur nos résultats à leur base, est cependant un moindre dommage en regard des facteurs multiples et plus importants derrière lesquels se camouflent les phénomènes que nous avons essayé d'apercevoir en supprimant ces facteurs d'erreur : nous parlons là de l'ammoniogénèse rénale et de l'acidose étroitement liées entre elles et à l'insuffisance hépatique au point de vue déficit uréogénique.

Cette liaison des données expérimentales et des données pathologiques nous est apparue comme un facteur de progression dans la connaissance des faits. De leur symbiose, ne peut résulter qu'un plus grand bien.

De même, dans l'expérimentation, cette liaison du travail du chimiste d'une part, de l'histologiste de l'autre, sous la direction de l'expérimentateur concevant les directives et jetant les traits d'union, nous est apparue au cours de ces séries d'expériences comme une méthode à grand rendement et à résultats féconds.

Dans notre étude en particulier portant sur un élément très « plastique » en attitudes fonctionnelles sans cesse variables, c'est donc avec un esprit physiologique qu'il fallait envisager la question, ou inversement, c'est à titre de contrôle qu'il fallait mettre en parallèle : fonction et lésion. Les colorations vitales du chondriome immédiatement après ouverture de la cavité abdominale de l'animal sont très difficilement observables. Nous ne les avons pas réalisées. Même en survie dans le sérum tiède de Locke, la coloration ainsi obtenue après 30 minutes au minimum est déjà post-vitale et ne peut déceler que des éléments qui à coup sûr ne sont plus normaux.

De plus en plus, l'histologie tend à devenir physiologique (cf. thèse Doctorat es sciences R. Noël) cette conception est déjà ancienne. Claude Bernard écrivait : « il ne suffit pas de connaître anatomiquement les éléments organiques, il faut étudier leurs propriétés et leurs fonctions à l'aide de l'expérimentation la plus délicate. Il faut faire en un mot « l'histologie expérimentale. »

Prenant, dès 1898 écrivait : « la morphologie ne m'ap-

paraît plus que comme un moyen, le véritable but est physiologique. »

Ces idées directrices nous ont été communiquées par notre Maître et sont à la base de nos études expérimentales.

Nous nous sommes entouré de toutes les garanties et des avis autorisés pour la rédaction et la discussion des exposés de ces études.

Nous l'avons déjà dit, notre but devait être limité ; dans un cadre restreint nous avons cependant envisagé tous les aspect du problème dans la marge que nous nous étions fixée entre fonction et lésion.

— Toxicité massive, grave, d'une part, avec l'huile phosphorée à 1 % dont les doses et le rythme d'ingestion ont été maniés de façon à produire des évolutions aiguës ou subaiguës, côté lésionnel.

— Toxicité légère, bénigne d'autre part, avec les inhalations d'un toxique très volatil et assez anodin relativement au phosphore (inhalations sous cloche de tétrachloréthane) dont la durée et le rythme ont été maniés en diverses combinaisons.

— Toxicité intermédiaire et stade d'hésitation en quelque sorte, au seuil de la destruction de l'agent élaborateur — le chondriome — avec le chloroforme manié et administré identiquement.

Telle est la gamme qui nous a permis d'une façon simple et sans techniques ni appareillages extraordinaires ou très onéreux, de nous faire une idée du pont que l'on peut jeter entre ces divers aspects de la question, et de là, en pathologie humaine, dans un avenir

plus ou moins lointain, fonction des progrès dans l'ordre physiologique.

Intoxication par le phosphore.

D'emblée nous entrons dans la discussion de nos expériences, leur justification et le choix des méthodes ayant été déjà exposés.

— Au cours de l'intoxication aiguë, pendant les premiers jours de l'intoxication, le coefficient de Maillard demeure à peu près fixe. Puis, s'élève brusquement et dans des proportions parfois considérables jusqu'à la mort. Le rapport azotémique subit une baisse parallèle mais non proportionnelle.

— Les examens histologiques montrent des lésions hépatiques importantes décelables par des colorations ordinaires, topographiques, lobulaires, mais non moins cellulaires et destructives. Elles sont donc : diffuses, d'une part, et en même temps profondes.

— Correspondance avec les tests biologiques qui, (le Maillard, en particulier), montrent le phénomène avec netteté.

Ascension définitive et inéluctable.

— Dans nos conditions d'expériences, troubles biologiques montrant une liaison étroite avec la déficience hépatique et pouvant permettre de préjuger dans la pathologie humaine d'une prédominance hépatique dans les troubles de la fonction uréogénique et d'un rôle important sans doute, mais moindre, des facteurs extra-

hépatiques. Tout au moins dans les atteintes graves (atrophie jaune aiguë, par exemple, hépatites graves).

Nos cobayes ayant en quelque sorte fait une atrophie jaune aiguë expérimentale dans les séries d'intoxication aiguë. Nos courbes et nos tableaux traduisent fidèlement ces processus.

Intoxication par le chloroforme.

Au cours de ces intoxications, le coefficient de Mailard, — pour rapporter le critère qui nous intéresse le plus, dans l'étude des troubles du métabolisme des protides, — subit une élévation beaucoup moins accusée, semblant correspondre à un degré moindre de toxicité. Parfois même, il présente des oscillations dont l'amplitude, dans certaines séries, est comprise entre les limites supérieure et inférieure des variations physiologiques, au début des séries. Cependant, nos tableaux et nos courbes enregistrent, sans erreur probable, les dosages douteux ayant été rapportés tels quels ou recommencés 3 ou 4 fois suivant les possibilités volumétriques de la diurèse du jour considéré) — des clochers très verticaux, irrégulièrement répartis, mais cependant situés d'une manière générale au voisinage des fins de série d'inhalations. Puis retombant presque aussi verticalement dans certains cas, avec la suppression de l'agent toxique comme en clinique (1). Remontant avec sa réadministration, et proportionnellement à la durée d'inhalation fixant la dose.

(1) Yéla LAZAREVICH, — Thèse médic. : Lyon 1925-26.

Bref, processus de surmenage, de défense peut-être, mesures d'urgence, désordre momentané rapidement rentré dans l'ordre dès que la cause n'intervient plus, et réapparaissant dans la mesure où cette dernière ré-intervient à nouveau.

— Du côté histologique, lésions discrètes de cyto-stéato-nécrose, le plus souvent périportale, comme il est classique de le voir, et correspondant aux voies de pénétration du toxique. Inégalités d'atteintes suivant les plages considérées — *travées* épaisses, capillaires, sinusoides congestifs.

Au point de vue cellulaire, encore quelques plastes volumineux en hyperfonction, en surmenage.

Cela n'a, en effet, rien de définitif, ou si peu.... un champ de bataille après la rafale, quelques morts, des blessés ; le calme rétabli, et bientôt renaît l'ardeur et la valeur combative des unités pour emprunter des comparaisons classiques et imagées.

Cela est bien parallèle aux tests d'extériorisation. Néanmoins, il faudrait pour le prouver rigoureusement, sacrifier aux différents temps de ces évolutions plusieurs cobayes faisant des évolutions à peu près comparables. Cela est onéreux et difficilement réalisable. Ou bien, et cela a été fait au laboratoire, faire des comparaisons entre un cobaye sacrifié seulement quand sa fonction troublée par intoxication est redevenue normale, montrant des lobules et des cellules subnormaux, et un cobaye sacrifié à l'apogée de l'action toxique, montrant des *travées* en plein surmenage, surprises en attitude défensive.

Intoxication par le tétrachloréthane.

Ici, nous sommes à l'autre bout de l'échelle toxique et lésionnelle. Nous sommes au seuil de la pathologie, ou plutôt de l'anatomie pathologique. En plein surmenage rentrant dans les cadres physiologiques maxima ou les dépassant souvent en amplitude.

— Les troubles du coefficient de Maillard sont beaucoup moins accusés et irréguliers — les coefficients sanguins moins facilement explorables et plus irrégulièrement étudiés au laboratoire pour des raisons techniques de travail d'équipe, ne seront étudiés que dans des publications ultérieures et à d'autres points de vue par M. Meersseman.

— Au point de vue histologique, lésions congestives ou simplement état congestif.

Plages de cellules claires et de cellules sombres en proportions variables et sans la systématisation topographique nette en cellules actives, intermédiaires et en réserve, du fonctionnement physiologique du lobule, les zones actives paraissant plus chargées que les zones de repos, d'après les notions prouvées par M. Noël. Donc, aspects au seuil de l'anatomie pathologique. Limites cellulaires et travées nettement conservées et ordonnées.

— Il faut des techniques mitochondriales, le Regaud en particulier, pour découvrir des aspects qui ne se révèlent pas à une simple coloration trichrome et sont de simples attitudes fonctionnelles beaucoup plus que

lésionnelles et avec une prédominance périportale assez nette.

Les tableaux et le graphique que nous reproduisons montrent ces faits et une recrudescence analogue à celle que nous avons observée dans les séries au chloroforme en fin de séries d'inhalations quant à l'ascension du rapport de Maillard. Puis, également une baisse lors de la suppression du toxique et une recrudescence proportionnelle aux doses réadministrées.

— Comme pour les séries au chloroforme, les clochers verticaux sont en fin de série, les débuts marqués par des variations presque physiologiques. Donc, il faut un certain temps et une certaine dose pour que le surmenage ou la lésion « s'extériorisent », ce qui enlève au $r/\text{Maillard}$ un peu de sa valeur de « dépistage » de l'insuffisance hépatique (ceci se retrouve avec le phosphore dans les séries aiguës et subaiguës).

— De plus, comme avec les séries au chloroforme, il faut un certain temps (1 à 3 jours dans nos expériences) pour que le $r/\text{Maillard}$ retombe plus ou moins verticalement, moins en général qu'à l'ascension — le toxique semble avoir une action durable, liée aux processus d'élimination hépatiques ou rénaux. Il persiste un retard, un décalage dans le temps entre suppression du toxique et baisse du $r/\text{Maillard}$ qui est assez constant, de même que l'ascension en fin de série. Ceci encore fait du $r/\text{Maillard}$ — dans nos conditions expérimentales — un test peu précoce quoique sensible quant aux doses et au degré des lésions.

Considérations communes
aux trois séries d'expériences hépato-toxiques.

Il eut été plus intéressant de reproduire graphiquement tous nos résultats pour donner une idée de l'allure, du parallélisme et de la réciprocité des phénomènes envisagés. Nous nous sommes heurté pour ceci à des difficultés matérielles hors de notre portée. Nous nous en excusons.

Néanmoins, les fins de séries toxiques, les variations intéressantes, les points ou observations nécessaires ont été reproduits dans nos tableaux, sinon in extenso, du moins aux points utiles.

— Dans ces tableaux donc, ainsi que sur deux de nos courbes, nous voyons, les jours qui précèdent la mort, des rapports de Maillard faibles presque physiologiques (dosages cependant contrôlés par des chimistes experts) ou même des ascensions quelques jours avant la fin de la série, ou quelques jours avant la mort, bientôt suivies d'une baisse verticale, ou le plus souvent en lysis, de la courbe des variations de ce coefficient.

Nous ne donnerons pas d'interprétations de ce fait, néanmoins, il était intéressant de le noter et d'essayer d'en tirer parti pour l'appréciation du coefficient de Maillard.

A titre de pure hypothèse, nous pouvons penser ici, avec M. le Professeur agrégé J. F. Martin, que de même que dans les chocs anaphylactiques au niveau du foie, vis-à-vis des processus toxiques ou infectieux, en général : il y a une sorte de « cercle vicieux hépatique ».

L'intoxication retentissant sur la glande, qui a une fonction pexique vis-à-vis du toxique : ce toxique ne saurait, en effet, la traverser ou s'y arrêter sans y créer des troubles, nous l'avons vu : troubles allant du surmenage à la destruction avec toutes les étapes intermédiaires. Et inversement, le foie surmené ou malade, l'inanition, favorisent l'action toxique, le foie ayant de moins en moins de zones parenchymateuses actives, et de plus en plus de zones mésenchymateuses réactionnelles, ou même déjà scléreuses, donc passives vis-à-vis du toxique à arrêter.

Il y a une sorte de densité toxique plus grande à mesure que les lésions sont plus profondes et plus diffuses, et une partie de plus en plus faible de la glande répond à la provocation toxique. D'où atteinte rénale, d'où diminution de la diurèse, variations de l'urée observées en regard de ces rapports de Maillard pouvant paraître aberrants, mais peut-être explicables quand une trop grande partie du parenchyme ne participe plus à la fonction pexique parce que détruite par elle ; alors que l'autre partie résiste encore avec une puissance maximum de suppléance qui l'épuisera et favorisera l'action finale du toxique jusqu'à la mort. Ces considérations purement hypothétiques expliqueraient peut-être certaines de nos valeurs expérimentales, nous les apportons sous toute réserve.

— De même les processus d'élimination ou de réparation après les agressions toxiques paraissent sur nos courbes ou certaines séries d'autant plus lents que le foie est plus intoxiqué ou depuis plus longtemps. Ceci encore est un parallèle entre fonction et lésion, mais

il n'est pas constant et nous ne saurions considérer nos cas comme des hépatites d'élimination, nos conditions d'expérience et notre but nous en ont éloigné. Cependant il nous a paru intéressant de rejoindre par d'autres méthodes : (ascensions du rapport de Maillard d'autant plus hautes et d'autant plus éloignées de la date d'interruption du toxique que l'intoxication est plus massive et plus avancée,) les données obtenues par des émulsions bactériennes (B. méésentéricus ou Para B. par N. Fiessinger et R. Cattan : hépatite d'élimination. *Presse médicale*, 24 juin 1933, n° 50.)

Plus il y a de lésions cellulaires ou parenchymateuses, moins il y a de processus de défense et inversement ici encore se retrouve un « cercle vicieux hépatique. » — les processus d'élimination étant considérés comme défensifs.

Le rôle du foie étant un rôle d'épuration sanguine ; mais avec des phénomènes de mise en charge, d'épuration lente et étalée, empêchant le maintien dans la circulation sanguine des molécules hétérogènes, trop grosses ou n'ayant pas la structure des molécules spécifiques de l'organisme sur lequel le foie est placé en dérivation, comme une grille sélective : molécules peptidiques pour la fonction qui nous intéresse ; non arrêtées sur place mais fixées par un processus de sédimentation lente. Le foie exerce sa fonction non à un seul passage mais à plusieurs passages par un processus de brassage, d'où l'intérêt d'explorations en séries subaiguës et la « paresse » (1) des réponses des tests biolo-

(1) Yéla LAZARÉVITCH : — thèse Médic, Lyon 1925-26.

giques que nous retrouvons assez souvent dans nos résultats, qui prennent ainsi moins d'objectivité (1) mais varient un peu avec les animaux et les époques, même dans des conditions identiques, de même qu'en pathologie humaine où le rapport de Maillard ne saurait être considéré comme un test objectif.

Ces données trouvent de même leur application pour la traversée des glycodes. Pour eux aussi, quand le foie est « déficient », ce n'est pas une barrière qui crève brusquement, mais un réservoir qui, après s'être rempli lentement, se vide aussi lentement avec les mêmes caractéristiques qu'à la mise en charge, caractéristiques qui le différencient de l'un à l'autre des individus. D'où un dépistage forcément tardif de l'insuffisance hépatique par quelque moyen que l'on emploie, le laboratoire ayant encore la simultanéité, sinon dans certains cas la précession (2) sur les petits signes cliniques précurseurs. Un hépatique grave est un malade qui peut s'ignorer longtemps. — Ces résultats expérimentaux ne contredisent en rien ces faits et ces notions qui commandent un acte thérapeutique immédiat qui serait sans effet lors de l'instauration des grands signes ou critères cliniques ou biologiques, extériorisant trop tard, et encore derrière l'acidose et l'ammoniogénèse rénale concomitantes un processus déjà avancé. Nous l'avons vu sans cet écran au grand jour de l'expérimentation

(1) Yéla LAZARÉVITCH : — thèse Médic. Lyon 1925-26.

(2) GACCURI et CHIARIELLO : — p. 841, n° 8, octobre 1934, « archives maladies appareil digestif et nutrition » (lu en dernière heure).

chez le cobaye ; une hausse importante du r/Maillard, même dans une atrophie jaune aiguë expérimentale, ne se produit que tardivement, et quand elle s'instaure c'est inéluctablement.

Il n'en est pas de même pour des toxicités moindres, et c'est donc dans les cas légers que le r/Maillard paraît avoir surtout un intérêt de diagnostic plus que de « dépistage ».

On peut encore remarquer sur nos tableaux des expériences « d'ammoniurie provoquée » par X gouttes d'acétate d'ammonium à 1/5 ou à 1/2, suivant le comportement de l'animal vis-à-vis de ces surmenages et l'allure des caractéristiques urinaires qui nous intéressaient. Expériences avec régime exclusif : 50 ou 70 gr. de carottes, suivant les cas. Nous ne les reproduisons pas in extenso, pour des raisons matérielles ; cependant, quelques points intéressants sont mentionnés au cours des intoxications phosphorées subaiguës en particulier. Les résultats en sont assez variables. Mais les augmentations des sels d'ammoniaque urinaire sont cependant prédominantes et assez progressives.

Nous avons enfin étudié l'influence des divers facteurs « expérimentaux » : fluoration, divers régimes, nettoyage des cages, différence entre urines à jeun et urines après 20 heures d'expérience d'ammoniurie provoquée (d'autant plus considérable que le foie est plus lésé et la série plus avancée dans le temps et la dose toxique totale administrée), différences entre urines des diverses périodes diurnes ou nocturnes, etc...

Dans nos observations, nous notons encore parfois une sorte de discordance entre les troubles fonctionnels

et les signes « cliniques » pourrait-on dire : amaigrissement, appétit, comportement des animaux, diurèse, etc.

A ce dernier point de vue enfin, nous notons dans les observations prises sur les animaux des variations capricieuses, allant parfois jusqu'à 0, au blocage net des reins. Et, en outre, en fin de séries d'intoxication, de légères traces d'albumine non constantes, des réactions de Grimbert positives ou légèrement positives, des traces d'urobiline ou de son chromogène décelées par la technique ordinaire (Grimbert r. d'Erhlich) et une réaction à pH neutre ou parfois même franchement acide. Le toxique semblant alors avoir réalisé une atteinte globale et grave du foie et du rein et de leurs fonctions : atteintes assez parallèles, mais la deuxième (rénale) beaucoup plus tardive. Il nous a paru intéressant de rapporter ces faits, à côté de ceux que nous connaissons en clinique : déficit parallèle et global des fonctions après l'étape prémonitoire, d'asynergie fonctionnelle et l'atteinte hépato-rénale plus tardive.

En résumé, dans cet essai d'étude critique de notre expérimentation, nous avons essayé d'en interpréter certains points frappants ou certaines anomalies. Nous renvoyons à nos tableaux, à nos courbes et à nos coupes. — Nous avons essayé de jeter le trait d'union entre l'expérimentation et la clinique en lui conservant l'importance de notre facteur de transposition du cobaye à l'homme et de nos conditions expérimentales maniées à notre gré, aux conditions plus complexes que nous impose la réalité des faits dans les atteintes hépatiques.

Néanmoins, dans nos expériences, l'ammoniurie et l'élévation du rapport de Maillard nous sont apparues

comme étroitement liées à l'insuffisance hépatique. Et il semble bien que, seule, une atteinte à la fois profonde et diffuse de la glande puisse déterminer une ascension importante et définitive du rapport de Maillard.

Telles sont les interprétations et les conclusions qui nous ont été suggérées par ces expériences ; nous avons essayé d'en faire une rapide synthèse, puisse-t-elle servir, car « Pour un jour de synthèse, il faut des années d'analyse ».

CONCLUSIONS

1. — Les recherches expérimentales qui font l'objet de notre travail se sont proposées pour but de vérifier les rapports de l'insuffisance hépatique avec les troubles du métabolisme azoté, et, plus exactement, le déficit de l'uréogénèse, apprécié par l'étude des coefficients urinaires. Les critiques dont ces coefficients ont été à diverses reprises l'objet, en tant que tests de l'insuffisance hépatique, nous ont paru justifier cette étude.

2. — Notre expérimentation a été faite sur le cobaye, en raison de l'inexistence, chez cet animal, du processus d'ammoniogénèse rénale qui, chez l'homme par exemple, peut, au moins théoriquement, fausser la signification des coefficients azotés urinaires.

Chez le cobaye normal, dans nos conditions d'expérience, l'ammoniaque n'existe habituellement dans l'urine qu'en très faible quantité et le coefficient de Maillard est en général inférieur à l'unité. Le rapport azotémique oscille autour de 0,60.

3. — L'insuffisance hépatique a été provoquée au moyen de substances hépato-toxiques : phosphore en ingestion, tétrachloréthane et chloroforme en inhalations : les doses ont été choisies de manière à déterminer des intoxications aiguës et subaiguës. Les résultats obtenus peuvent se résumer ainsi :

a) Au cours de l'intoxication phosphorée aiguë, le coefficient de Maillard demeure à peu près invariable pendant les premiers jours de l'intoxication expérimentale, puis s'élève brusquement, et dans des proportions parfois considérables, jusqu'à la mort. Le rapport azotémique subit une baisse parallèle mais non proportionnelle.

b) Au cours des intoxications par le tétrachloréthane et par le chloroforme, l'élévation du rapport de Maillard est beaucoup moins accusée ; elle se fait surtout suivant un rythme beaucoup plus irrégulier, susceptible de variations assez importantes, et s'oppose ainsi nettement à l'ascension définitive et inéluctable qui s'observe dans l'intoxication phosphorée.

4. — Les examens histologiques montrent que les lésions hépatiques sont de beaucoup plus importantes dans l'intoxication phosphorée que dans les intoxications par le chloroforme et par le tétrachloréthane : dans ces deux derniers cas, seules les techniques mito-

chondriales révèlent l'existence d'altérations cytologiques qui échappent complètement aux colorations courantes. Il existe donc un rapport entre l'intensité des troubles du métabolisme azoté et le degré des lésions hépatiques.

5. — Dans nos expériences, l'ammoniurie et l'élévation du rapport de Maillard nous sont donc apparues comme étroitement liées à la déficience hépatique.

« Il semble cependant que, seule, une atteinte profonde et diffuse de la glande puisse déterminer une ascension « importante et définitive » du rapport de Maillard ».

Vu :

Le Doyen,
J. LÉPINE

Le Président de la Thèse,
P. SAVY.

Vu et permis d'imprimer :

LYON, le 12 Octobre 1934.

LE RECTEUR, PRÉSIDENT DU CONSEIL DE L'UNIVERSITÉ,
A. LIRONDELLE.

BIBLIOGRAPHIE

A. — Traités classiques et Revues générales.

- ACHARD (Ch.). — Troubles des échanges nutritifs. T. II. Masson, Paris, 1926.
- ACHARD, CASTAIGNE et DEBOVE. — Manuel des maladies du foie et des voies biliaires. Paris, 1910, pp. 287 et suivantes.
- ALBOT (G.). — Processus lésionnels et syndromes fonctionnels en pathologie hépatique. *Nutrition*, t. 1, n° 3, 1931.
- Hépatites et cirrhoses. 1 vol. Masson, Paris, 1931.
- ARTHUS. — Précis de Physiologie. Masson, p. 552.
- CACCURI et CHIARIELLO. — *Arch. mal. app. dig. et nutrit.*, oct. 1934, n° 8, p. 841.
- CORDIER et MAGNE. — Charges et décharges glycémiques. Synergies, muscles, foie. *C. R. Soc. biol.*, Lyon, 1929, pp. 102-899.
- CORNIL et RANVIER. — Histologie pathologique. T. IV, Paris, 1912, p. 929 et suiv.).
- DELAUNAY. — Rôle d'arrêt du foie sur les amino-acides de la veine porte. Thèse Bordeaux, 1910.
- Contribution à l'étude des acides aminés, leur rôle dans l'organisme animal. Thèse 1909-10, n° 70.
- FIESSINGER (Noël). — Thèse Paris, 1908.
- Comportement de la fonction d'arrêt du foie. *Presse Médicale*, 6 nov. 1932).
- La cellule hépatique. *Rev. Gén. d'Histol.*, t. V, fasc. 13, Masson, 1911.

- Asynergie fonctionnelle et asymétrie lésionnelle du foie. *Biol. médic.*, n° 8, 1928.
- FIESSINGER (N.) et WALTER. — L'exploration fonctionnelle du foie et l'insuffisance hépatique. Masson, 1925.
- Dépistage de l'insuffisance hépatique. *Journ. Médic. Français*, sept. 1927.
- L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle en médecine expérimentale et en pathologie humaine. *Presse Médicale*, 10 déc. 1930.
- GARNIER (M.). — Limites actuelles de l'insuffisance hépatique. *Presse Médicale*, 4 août 1928.
- Séméiologie fonctionnelle du foie. *Biol. médic.*, août-sept. 1929.
- GÉRAUDEL (E.). — Parenchyme hépatique et bourgeon biliaire. Paris, Masson, 1909.
- GRANDMAISON (de). — Rôle de la cellule hépatique dans la production des scléroses du foie. Thèse méd. Paris, 1891-92.
- GUÉNOT (L.), CHIRAY (M.), DUBOLS (Ch.), PAVEL (F.), RATHERY (F.) ROGER (Ch.). — Physiologie normale et pathologique du foie. In *Traité de Physiologie*, Paris, Masson, 1928.
- LABBÉ (M.). — L'insuffisance hépatique en clinique. *Ann. médéc.*, fév. 1931.
- LABOUCARIÉ (J.). — De quelques tests usuels de l'insuffisance hépatique. Thèse Toulouse, 1932.
- LAZAREVITCH (Yéla). — Le coefficient de Maillard-Lanzenberg dans les affections hépatiques. Thèse Lyon, 1925-26.
- NOËL (R.). — Recherches histo-physiologiques sur la cellule hépatique des mammifères. Thèse doct. ès-sciences nat., Paris, 1922-23, et *Arch. anat. microsc.*, 19, 153, 1922.
- Rôle de la cellule hépatique dans l'élaboration et la mise en réserve des albuminoïdes. *Presse Médicale*, 1923, p. 158.
- RATHERY. — La cellule hépatique normale. *Arch. méd. expér.*, Paris, 1909.

- RICHET. — Dictionnaire de Physiologie. T. 1895, article « ammoniacque ».
- ROGER (Ch.). — Les fonctions externes et internes du foie. *Presse Médicale*, 16 nov. 1929.
- THIÉBAUT. — Epreuves biologiques dans ictères. Thèse Paris, 1932. Masson.
- TRIPPIER. — Anatomie pathologique. Paris, 1904, pp. 298 et suiv.
- VILLARET (M.) et JUSTIN-BESANÇON (M.). — Pathologie du foie. In Nouveau Traité de médecine, fasc. XVI, Masson, 1928.
- WALTER (H.). — Du rythme fonctionnel du foie. Thèse médec., Paris, 1923-24.

B. — Hépatites toxiques expérimentales.

a) D'ordres divers :

- ALBOT (G.). — Hépatites et cirrhoses. Paris, Masson, 1931.
- BERNARD (Claude). — Physiologie expérimentale appliquée à la médecine, pp. 343-367.
- CLAUDE. — Lésions du foie et du rein déterminées par certaines toxines microbiennes. Thèse méd. Paris, 1896-97.
- CHARCOT et GOMBAULT. — Notes sur les altérations du foie consécutives à la ligature du canal cholédoque. *Arch. Physiol.*, 8, 272, 1876.
- DOYON et POLICARD. — Intoxication suraiguë du foie par l'acide arsénieux. *C. R. Soc. biol.*, 1909, 66-307.
- DUJARDIN-BAUMETZ et AUDIGÉ. — Recherches expérimentales sur l'alcoolisme chronique. *Bull. Acad. médec.*, 1884, p. 471.
- HUGUENIN (R.), NEMOURS (A.) et ALBOT (G.). — Hépatites et cirrhoses expérimentales au bioxyde de thorium. *Ann. d'Anat. pathol.*, mars 1909, pp. 263-279.
- HURST (E.-W. et P.-E.). — Etiology of hepato-lenticular degeneration experimental liver cirrhosis poisoning with

- manganese, chloroform, phenyl-hydrazin, bil and granidin. *J. path. et bactér.*, avril 1928, pp. 231-303-342.
- LEITMANN (G.). — Cirrhosis of liver animal experiments. *Virchow's Archiv. for anat. path.*, 1926, pp. 261-767-775, et 1928, pp. 267-599-600.
- HAUDOVSKY, SCHULTZ et STAEMMLER. — Intoxications aiguës et chroniques par les métaux lourds. *Arch. expér. path.*, 1925, p. 110.
- PILLIET. — Action des agents toxiques sur les cellules du foie. *Sem. Médic.*, 1893, p. 247.
- PIÉRY. — Données récentes sur l'étiologie et l'anatomie pathologique des cirrhoses. *Lyon Médical*, 1909, pp. 113-997.
- ROZIER (M.). — Stades initiaux de la cirrhose expérimentale. Thèse Lyon, 1924.
- Note de VAN DER SCHUEREN présentée par J. MAISIN (*Monde médical*). — Essais de production expérimentale de cirrhoses à l'aide d'agents divers. *C. R. Soc. biol.* t. CIX, n° 11, 1932. — *Soc. belge biol.*, 27 fév., pp. 982 à 984.
- VILLARET, BERTRAND, JUSTIN-BESANÇON et EVEN. — Recherches expérimentales sur cirrhoses, cirrhose et hémolyse, cirrhoses cobaltiques, les étapes de la cirrhose. *Ann. Méd.*, t. XXXI, n° 3, p. 334, mars 1932.
- WEHL. — Experimental cirrhosis of the liver in the chronic albumose intoxication. *Transact. of the Chicago path. soc.*, 1903.
- WALTER (H.) et FLESSINGER (N.). — L'insuffisance hépatique et l'asynergie fonctionnelle en médecine expérimentale et en pathologie humaine. *Presse Médicale*, n° 99, 10 déc. 1930.

b) Intoxications phosphorée :

- ACKERMANN et AUFRECHT. — Cirrhoses expérimentales (cf. thèse Fiessinger).
- BALAN. — Der influss der experimentellen phosphorvergiftung auf das Fettgewebe. *Beith. Path. anat.*, pp. 76-198, 1927.

DESQUEYROUX. — Recherches expérimentales sur les troubles des échanges azotés dans l'intoxication phosphorée aiguë. *Rev. Médecine, C. R. Soc. biol.*, Bordeaux, 1922, t. 86.

LABOUCAIRÉ. — Thèse Toulouse, 1932 (laboratoire Pr RISER.)

MEERSSEMAN, DORCHE et MORELON. — *C. R. Soc. biol.*, Lyon, mars 1933.

KINAJEVETZKY. — Thèse St-Petersbourg, 1856.

ODDO et OLMER. — Stéatose phosphorée du foie. *C. R. Soc. biol.* 4 mars 1904, pp. 386-88.

c) *Intoxication chloroformique :*

DOYON et POLICARD. — Lésions hépatiques déterminées par le chloroforme. *C. R. Soc. biol.*, 1909, pp. 66-265.

FIESSINGER (N.). — Cirrhoses chloroformiques. *C. R. Soc. biol.* Paris, 4 et 11 avril 1908.

HERCHER et WILLIAMS. — Cirrhoses expérimentales chez le chien par inhalations de chloroforme. *Proced. of the Society for experim. med.*, 1905-06, p. 23.

HURST (E.-W et P.-E.). — Etiology of hepato-lenticular degeneration experimental liver cirrhosis with chloroform. *J. Path. et Bact.*, avril 1928, pp. 31-303-342.

LALLEMAND, PERRIN et DUROY. — Du rôle de l'alcool et des anesthésiques dans l'organisme : recherches expérimentales. Paris, 1860.

MERTENS. — Lésions anatomiques du foie de lapin au cours d'intoxications chroniques par l'alcool et par le chloroforme. *Arch. Pharmacodyn.*, 1896.

d) *Intoxications par le tétrachloréthane.*

ALBOT (G.), ROUQUES (L.) et BOLDIN (L.). — Ictère grave toxique par le tétrachloréthane chez une ouvrière perlière. *Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux Paris*, 21 juillet 1930, pp. 54-1305-1312.

- FIESSINGER, WOLF et BLUM (G.). — Les hépatites expérimentales chez la souris par inhalations de tétrachloréthane. *C. R. Soc. biol. Paris*, 3 juin 1922, n° 20, p. 10.
- FIESSINGER et WOLF. — *C. R. Soc. biol.*, Paris, 1922, n° 27, p. 87.
- WING et LAMSON (P.). — Early cirrhosis of liver produced by carbon tetrachloride in dogs. *J. Pharmacologie expérim.* — *J. Thérapeutique*, octobre 1926, n° 29, pp. 191-202.

. C. — Etudes cytologiques.

- ALBOT (G.). — Hépatites diffuses expérimentales (atrophie aiguë et cirrhose expérimentale). *Ann. d'Anat. path.*, mai 1931, n° 8, pp. 437-475.
- FIESSINGER (N.). — Altérations précoces de la cellule hépatique au cours de certaines intoxications et infections expérimentales. *J. Physiol. et Patho-Gén.*, janv. 1908, p. 111.
- Thèse Médecine, Paris, 1908.
- Histogénèse des processus de cirrhose hépatique.
- FIESSINGER et CATTAN (R.). — Les hépatites d'élimination. *Presse Médicale*, 24 juin 1933, n° 50.
- GÉRAUDEL (J.-F.). — L'inflammation du foie. *C. R. Soc. biol. Paris*, 23 déc. 1922, p. 1345.
- GRYNFELT et LAFONT. — Signification physio-pathologique de la margination des chondriosomes de la cellule hépatique (intoxications par le sulfonal). *C. R. Soc. biol.*, Paris, 23 juillet 1921, pp. 405-408.
- MARTIN (J.-F.). — Recherches expérimentales sur les stades initiaux de la cirrhose hépatique. *Ann. Médec.*, 21, 1927.
- MARTIN (J.-F.) et CROIZAT. — Le foie dans les chocs et les réactions anaphylactiques. *Journ. Méd. Lyon*, 20 juillet 1927.
- Cirrhose hépatique et anaphylaxie (études expérimentales). *Ann. Anat. path.*, octobre 1929, t. VI, n° 7, pp. 946-948.

NANTA (A.). — L'hépatite aiguë. *Ann. Inst. Pasteur*, Paris 1921, XXXV, pp. 183-192.

NOËL (R.). — Sur quelques données relatives à l'histo-physiologie du foie, leur importance en pathologie hépatique. *Journ. Méd. Lyon*, 1923, 4, n° 76.

— Influence du régime alimentaire sur la morphologie de la cellule hépatique (souris blanche). *Soc. Biol. Lyon*, 10 janv. 1922.

— Mode de fonctionnement du lobule hépatique. *Lyon Médical*, 25 déc. 1922, p. 409.

— Quelques attitudes fonctionnelles du chondriome de la cellule hépatique. *C. R. Acad. Sc.*, 1921, pp. 172-1379.

— Sur l'existence d'une zone de suppléance dans le lobule hépatique. *C. R. Soc. biol. Lyon*, 20 fév. 1922, t. LXXXVI, p. 449.

— Rôle élaborateur du chondriome. *C. R. Soc. biol. Lyon*, 1925, p. 1312.

NOËL (R.) et ROZIER (M.). — Application à l'étude de la localisation périportale des cirrhoses de quelques données relatives à l'histo-physiologie du lobule hépatique. *C. R. Soc. biol. Lyon*, 19 mai 1924, p. 1439.

— Application à l'étude des stades initiaux de la cirrhose. *Presse Médicale* n° 726, sept. 1924.

POLICARD. — Modifications protoplasmiques de la cellule hépatique des mammifères sous l'influence d'intoxications massives. *C. R. Soc. biol. Lyon*, 29 mars 1909, p. 521.

ROZIER (M.). — Thèse Méd. Lyon, 1923-24 (laboratoire d'histologie).

SABOURIN. — Contribution à l'étude du parenchyme hépatique dans la cirrhose. Thèse Paris, 1881-82.

— Contribution à l'étude anatomo-pathologique des cirrhoses graisseuses. *Rev. Médic.*, 1884.

D. — Fonction azotée.

- AMBARD (L.) et SCHMIDT (F.). — Formation de l'ammoniaque par le rein. *C. R. Soc. biol.*, 1922, t. 86.
- ARTOM. — Contribution à l'étude de la fonction du rein dans la genèse de l'urée et de l'ammoniaque. *Arch. intern. Physiol.*, t. 26, 1926.
- BLUM (L.). — Discussions sur l'acidose. *XXIII^e Congr. Franç. Médec.*, 1925.
- BOIVIN. — Microdosages, urée sanguine. Thèse médec. Montpellier, 1925.
- DELAUNAY. — L'ammoniaque. *C. R. Soc. biol. médic.*, 1928, t. XVIII, n° 10, pp. 441-472.
- FIESSINGER et GUILLAUMIN (Ch.). — L'exploration fonctionnelle du foie par l'étude des rapports azotés urinaires « C. A. C. ». *Journ. Méd. Franç.*, sept. 1927.
- FIESSINGER, GUILLAUMIN (Ch.) et WALTER (H.). — Rapports azoturique : + le C. A. C. *Bull. et Mém. Hôpitaux Paris*, 21 mai 1925, n° 17.
- FOSSE. — Recherches sur le mécanisme de formation de l'urée. *Bull. Soc. Chimie biol.*, t. 2, 1920.
- FOSSE (R.) et ROUCHELMAN. — Sur la formation de l'urée dans le foie après la mort. *C. R. Acad. Sc.*, t. 72, 1921.
- LANZENBERG (H.). — L'ammoniaque et l'urée. Le coefficient d'acidose. Thèse Médec., Paris, 1912.
- LEEB (R.-F.), ATCHLEY et BENEDICT. — The origin of the urinary ammonia. *Journ. biol. Chem.*, t. 60, 1924.
- HIRSCHBERG. — Rapports azoturiques et leur valeur en exploration fonctionnelle du foie. Thèse Paris, 1926.
- JOUBERT. — Valeur comparée de l'azote résiduel dans le sang et dans les urines. Thèse Toulouse, 1930.

LABBÉ (M.). — A propos de la communication : Fiessinger, Guillaumin et Walter. *Bull. et Mém. Soc. Méd. Hôpitaux Paris*, n° 17, 21 mai 1925.

MAILLARD (L.-G.). — Genèse des matières protéiques et des matières humiques. Paris, Masson, 1913.

— Contribution numérique à l'étude de l'excrétion urinaire de l'azote et du phosphore. *Journ. Physiol. et Pathol. gén.*, t. II, 1909.

MARTENS (R.). — Rôle de la paroi intestinale et du foie lors de la résorption des produits de la digestion des protéides. *Bull. Soc. Chimie biol.*, déc. 1931, t. XIII, n° 10, pp. 1187-1199.

— Contribution à l'étude de l'azote peptidique du sang. *Bull. Soc. Chimie biol.*, déc. 1928, t. X, n° 10, pp. 1336-1372.

MILHEIRO (E.). — Sur l'origine de l'ammoniaque urinaire. *C. R. Soc. biol.*, t. 92, 1927.

MEERSSEMAN et DORCHE (J.). — Coefficient de Maillard et rapport azoturique du cobaye normal. *C. R. Soc. biol. Lyon* 1932-33.

MERKLEN et ISRAËL. — Conceptions nouvelles de l'uréogénèse. *Rev. de Méd.*, n° 7, juillet 1934.

NASH (I.-P.) et BÉNÉDICT (J.-R.). — The ammonia content of the blood and its bearing on the mechanism of neutralization acid in the animal organism. *Journ. biol. Chem.*, t. 48, 1921.

PARNAS (J.-K.). — Existe-t-il des sels ammoniacaux dans le sang circulant ? *Bull. Soc. Chimie biol.*, t. 9, 1927.

POLONOVSKY et BOULANGER. — Valeur des coefficients ammoniacaux en clinique. *Presse Médicale*, 23 mars 1929.

— — — Ammoniaque et acidité réelle de l'urine. *C. R. Soc. biol.*, t. 98, 1928.

• OLIVIER (H.-R.) et HERBAIN (M.). — Rôle de l'étude physiopathologique de l'insuffisance hépatique dans le métabolisme des protéiques. *Nutrition*, t. 1, n° 3, 1931.

PORTES. — Thèse Montpellier, 1919.

RAFLIN (M.-R.). — La régulation acide-base-relations entre l'ammoniaque et l'acidité urinaires. *C. R. Soc. biol.*, 16 mai 1925. — *Bull. Soc. Chimie biol.*, t. 8, 1926.

SLYKE (Van D.-D.). — The present signifiante of the amnio acids in physiology and pathology. *Arch. intern. Médec.* t. 19, 1917.

WRIGHT WILSON. — Neutrality regulations in the body. *Physiol. reviews*, t. 3, 1923.

E. — Techniques.

a) *Histologie.*

LANGERON. — Précis de Microscopie. Paris, Masson, 1925.

MASSON. — Diagnostics de laboratoire, in *Traité de Pathologie médicale de Sergent et Ribadeau-Dumas*. Paris, Maloine, 1923.

NEPVEUX (H.) et LABBÉ (M.). — Techniques de laboratoire appliquées aux maladies de l'appareil digestif et de la nutrition. Masson, 1925.

b) *Médecine expérimentale :*

DURAND (M.). — Recherches expérimentales sur la nutrition chez le cobaye. Thèse Sciences nat., Lyon, 1929.

c) *Chimie biologique :*

BOIVIN. — Thèse Montpellier, 1925.

DERRIEN et FONTÈS. — Chimie biologique et médicale. Paris, Baillière, 1927.

ENSELME. — Travaux pratiques de Chirurgie biologique. Faculté de Médecine de Lyon.

HUGOUNENCO. — Précis de Chimie physiologique et pathologique. Doin, 1921, pp. 159-597.

GUIART et GRIMBERT. — Précis de diagnostic. Paris, Lamare, 1922.

RONCHÈSE (A.). — Guide pratique pour l'analyse des urines. Paris, Baillière, 1930.

PORTÈS. — Thèse Montpellier, 1919.

POUYAUD (G.). — Thèse Bordeaux, 1911.

Table des Matières

AVANT-PROPOS	9
INTRODUCTION	13
<i>PREMIERE PARTIE : Généralités</i>	15
CHAPITRE PREMIER : Historique	17
CHAPITRE II : Rappel physiologique	33
CHAPITRE III : Bases de la notion d'insuffi- sance hépatique	77
<i>DEUXIEME PARTIE : Contributions personnelles</i>	95
CHAPITRE PREMIER : Position du problème....	97
CHAPITRE II : Protocoles d'expériences	113
CHAPITRE III : Appréciation critique des résul- tats	143
CONCLUSIONS	159
BIBLIOGRAPHIE	163

IMPRIMERIE DE TRÉVOUX

